

Untersuchungen zu Störungen
von Herzfrequenz und Herzrhythmus
und deren Wahrnehmung
bei Diabetesneuropathie
und Hyperthyreose

Ulrike Harbauer-Raum

Diss
München
1986

Aus der neurologischen Abteilung des Max-Planck-Instituts für
Psychiatrie, Klinisches Institut
Direktor Professor Dr. D. Ploog
und
der Forschergruppe Diabetes München
gemeinsame Leitung Professor Dr. H. Mehnert und
Professor Dr. O. Wieland

Untersuchungen zu Störungen von
Herzfrequenz und Herzrhythmus
und deren Wahrnehmung
bei Diabetesneuropathie und Hyperthyreose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

München 1986

vorgelegt von
Ulrike Harbauer-Raum

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Haslbeck

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Mehnert
Prof. Dr. med. D. Ploog

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Mai 1986

Meinen Söhnen Raphael, Gabriel, Michael

INHALTSVERZEICHNIS:

	Seite
A. THEORETISCHER TEIL	7
1. EINLEITUNG	7
2. VISZERALE WAHRNEHMUNGSFORSCHUNG	7
2.1. PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN	8
2.1.1 KARDIOVASKULÄRE REZEPTOREN	9
2.1.2 KARDIALE INNERVATION	11
2.2. STAND DER FORSCHUNG	13
2.2.1 TESTMETHODEN DER HERZSCHLAGWAHRNEHMUNG	13
2.2.2. BEDINGUNGEN DER HERZSCHLAGWAHRNEHMUNG	14
2.2.3. ERGEBNISSE DER ARRHYTHMIEFORSCHUNG	15
2.2.3.1. ÄTIOLOGIE DER ARRHYTHMIEN	15
2.2.3.2. KLASSIFIKATION DER ARRHYTHMIEN	16
2.2.3.3. ARRHYTHMIEINZIDENZ	16

3. AUTONOME REGULATIONSSTÖRUNGEN	18
3.1. AUTONOME NEUROPATHIE BEI DIABETES MELLITUS	18
3.1.1. KARDIOVASKULÄRE SYMPTOMATIK	19
3.1.2. PATHOPHYSIOLOGISCHE ANSÄTZE	22
3.1.3. SPEZIELLE UNTERSUCHUNGSMETHODEN	23
3.1.3.1. TESTVERFAHREN ZUR MESSUNG DER HERZSCHLAGREAKTION	27
3.1.3.2. TESTVERFAHREN ZUR MESSUNG DER BLUTDRUCKREAKTION	33
3.2. SYMPATHISCHE TONUSSTEIGERUNG BEI HYPERTHYREOSE	37
3.2.1. KARDIALE SYMPTOMATOLOGIE	37
3.2.2. PATHOPHYSIOLOGISCHE ANSÄTZE	38
3.2.3. KARDIOVASKULÄRE BEFUNDE	40

B. EXPERIMENTELLER TEIL	43
1. VERSUCHSZIEL DER KOMBINIERTEN LABOR - FELDSTUDIE	43
1.1. FRAGESTELLUNG	45
1.2. METHODE	46
1.3. BESCHREIBUNG DER VERSUCHSPERSONEN	47
1.4. FRAGEBOGENDATEN	50
1.4.1. FRAGEBOGEN	50
1.4.2. ERGEBNISSE	51
2. LABORSITUATION	53
2.1. EXPERIMENTELLE BEDINGUNGEN	53
2.2. AUSWERTUNG	55
2.3. ERGEBNISSE	56
3. FELDSTUDIE	65
3.1. PROTOKOLL	66
3.2. AUSWERTUNG	66
3.3. ERGEBNISSE	67

4. DISKUSSION	79
5. ZUSAMMENFASSUNG	86
C. LITERATUR	89
DANKSAGUNGEN	
LEBENS LAUF	

A. THEORETISCHER TEIL

1. EINLEITUNG

Die Auswirkungen der endokrinen Funktionsstörung auf das autonome Nervensystem sind erst in neuerer Zeit Forschungsgegenstand der Inneren Medizin und Neurologie geworden. Insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus ist die autonome Manifestationsform der Neuropathie bislang weniger beachtet worden. Die Entwicklung nichtinvasiver Meßinstrumente und Untersuchungstechniken erleichtert dabei die Diagnosestellung und kann das Spektrum klinischer Routinediagnostik ergänzen.

Innerhalb der experimentellen Neurologie hat gerade in jüngster Zeit das Interesse an viszeralen Prozessen und deren Perzeption zugenommen. Patienten mit autonomen Regulationsstörungen können dabei als "natürliches Modell" dienen, um Informationen über eine Beteiligung des autonomen Nervensystems an der Viszeroperzeption zu gewinnen.

2. VISZERALE WAHRNEHMUNGSFORSCHUNG

Unter der Wahrnehmung physiologischer Prozesse wird die bewußte oder nicht bewußte Verarbeitung der Information aus den Eingeweidesystemen (vegetativ-viszerale Information) oder dem Bewegungsapparat (somatische Information) gemeint. Der Komplex der afferenten Signale aus dem Körper und die Leitung zu zentralnervösen Instanzen wird unter dem Begriff der Interozeption zusam-

mengefaßt. "Viszerozeption" bezieht sich dabei auf die Afferenzen aus den Eingeweidesystemen und hat die zentrale Aufnahme und Verarbeitung jener Information zur Folge (28, 181).

2.1. PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN

Die autonome Innervation der viszeralen Organe impliziert im Ruhe- und Normalzustand die Homöostase zwischen den antagonistischen Systemen des Sympathikus und des Parasympathikus. Externe oder interne Veränderungen rufen eine Aktivierung oder Niveauverschiebung des autonomen Nervensystems hervor. So lassen sich Aktivierungsreaktionen als Reaktionsmuster aus sympathikotonen und parasympathischen Komponenten begreifen. Dabei werden die autonomen Funktionssysteme unterschiedlich aktiviert. Das Reiz-Reaktionsgefüge kann individuum- und situationsspezifisch determiniert sein (28, 31, 149).

Um die Jahrhundertwende war man noch der Ansicht, daß die vegetativen Nerven ausschließlich efferenter Natur seien (128, 129). Erst die Entdeckung viszeraler Reflexe ließ vermuten, daß viszerale Afferenzen zum Großhirn vorhanden sind. Dabei wurde aber davon ausgegangen, daß interozeptive Reize zum Gehirn gelangen, aber nicht wahrnehmbar sind (128, 129).

Neuere Untersuchungen versuchen das Verhältnis von afferenten und efferenten Fasern im Autonomen Nervensystem zu bestimmen. Der Vagusnerv soll zu über 30 % aus afferenten Fasern bestehen; im sympathischen Nerven verlaufen 50 % der Fasern (181). Die Information über den Ist-Wert viszeraler Funktionsparameter löst

in den zerebralen vegetativen Zentren regulatorische Steuerungssignale aus. Dieser afferente Informationsfluß zum Gehirn löst nur unter bestimmten Bedingungen viszerale Wahrnehmung aus. Die Rezeptoren, die jene Informationen der inneren Organe aufnehmen, werden Interozeptoren (86) oder Viszerozeptoren (149) genannt.

Die Entdeckung der ersten viszeralen Reflexe und die ersten elektrophysiologischen Ableitungen führte zur genaueren Untersuchung der Rezeptoren (98, 100). Vor allem die kardiovaskulären Rezeptoren spalten sich vielfach in komplexe Verästelungen auf (128).

2.1.1. KARDIOVASKULÄRE REZEPTOREN

In den Herzkammern wurden Rezeptortypen gefunden, die sich in marklose Fasern fortsetzen (127) als auch Barorezeptoren als Endigungen markhaltiger Fasern. Die Barorezeptoren registrieren den Kammerdruck und entladen sich unmittelbar vor der Systole (127). Ihre Aktivität löst Reflexe wie Bradykardie, Hypotonus und vermutlich Dilatation der großen Arterien und Venen aus (98). Die zugehörigen Afferenzen verlaufen ausschließlich im Vagusnerv.

Daneben gibt es auch Rezeptoren an Sympathikusafferenzen, die vermutlich für eine Mangeldurchblutung des Herzens sensibel sind und die damit verknüpfte Schmerzempfindung auslösen (31, 121).

Im ventrikulären Epikard scheinen die Rezeptoren für die Zunahme der Kontraktionskraft sensibel zu sein (25). Von diesen Rezeptoren kann Hypotonus und Bradykardie ausgelöst werden.

In den Vorhöfen finden sich Rezeptoren, die sich in myelinisierte Fasern fortsetzen. Diese Rezeptoren beeinflussen reflexhaft die Veränderung der Herzfrequenz und möglicherweise das Blutvolumen (2, 25, 100).

Sympathische Fasern sind im impulsbildenden und erregungsleitenden System, im Vorhof- und Kammermyokard und in den versorgenden Arterien und Venen in unterschiedlicher Art und Dichte vorhanden. An Sinusknoten, Vorhof- und AV-Knoten, zwischen Aorta und A. pulmonalis, im Septum interatriale sind adrenerge und katecholaminhaltige Zellen zu finden (2).

Parasympathische Fasern stehen in topographischer Nähe zu den adrenergen Nerven an Sinusknoten, Vorhof- und AV-Knoten. Im Kammermyokard sowie im intraventrikulären Erregungsleitungssystem ist kaum parasympathische Innervation vorhanden (25, 108, 109).

Physiologischerweise kommt es in diesen Strukturen zu Alterungsvorgängen am Herzen: die Innervationsdichte wird geringer, Lipofuscin wird im Herzmuskel eingelagert (56)

Die Rezeptoren der Aorta und der großen Gefäße sind hauptsächlich Chemo- und Barorezeptoren. Die Chemorezeptoren sind in erster Linie sensibel für den Sauerstoffgehalt bzw. den Kohlendioxid-Partialdruck (98, 100). Die Entladungsrate steigt bei abnehmendem Sauerstoffgehalt bzw. zunehmendem Kohlendioxid. Dabei ausgelöste Reflexe bedingen Vasokonstriktion und Hyperpnoe (90, 108, 109).

Die Barorezeptoren der Arterien liefern bei jedem systolischen Druckanstieg eine Entladungssalve, deren Frequenz proportional

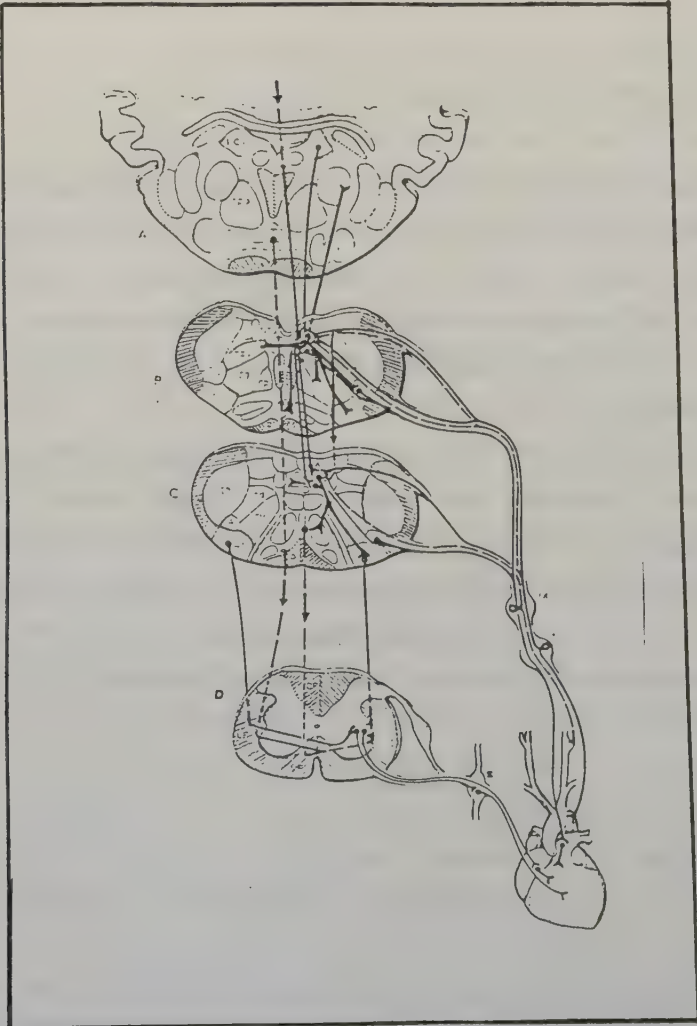
zu dem aktuellen Gefäßdruck ist. Die Barorezeptoren vermögen eine Reihe von Reflexen auszulösen wie Vasodilatation, Bronchodilatation, Reduktion der Kontraktionskraft und Bradykardie (2, 90). Die Adaptation der Barorezeptoren erfolgt nur sehr langsam (90).

2.1.2. KARDIALE INNERVATION

Barorezeptoren sind Endigungen myelinisierter A- oder markloser C-Fasern des IX. und X. Hirnnervs, deren afferente Zellkörper im Ganglion nodosum liegen (128, 129). Mechano- und Chronorezeptoren sollen im Nucleus tractus solitarii des Hirnstamms Synapsen haben. Zerstörung dieser Neuronen löscht den Barorezeptorreflex aus (129).

Die Fasern des N. Vagus nehmen ihren Ursprung im dorsalen und ventralen Vaguskern und üben inhibitorische Wirkung aus. Die sympathischen Fasern sollen aus retikulären Kerngruppen zum thorakalen Nucleus intermediolateralis führen. Das Schaubild (Abb.1) zeigt eine Übersicht über neuroanatomische Strukturen, die für die Herzfrequenzregulation wesentlich sind.

Abb. 1: Hirnstammstrukturen mit afferenten und efferenten Projektionen des kardiovaskulären Reflexbogens (nach Palkovits u. Zaborsky)



2.2. STAND DER FORSCHUNG

Der Herzschlag stellt die bei weitem am meisten untersuchte physiologische Größe dar (8, 9, 29, 38, 159). Der Herzschlag ist experimentell manipulierbar und ist bei Reizaufnahme verlangsamt bzw. bei Reizabwehr beschleunigt (131). Zur Wahrnehmung des Herzschlags liegen experimentelle Ergebnisse vor, die vornehmlich am Gesunden untersucht wurden (9, 28, 85, 88, 131). Systematische Untersuchungen zur Wahrnehmung von Herzschlagveränderungen - insbesondere Herzrhythmusstörungen - liegen allerdings bislang nicht vor.

2.2.1. TESTMETHODEN DER HERZSCHLAGWAHRNEHMUNG

Zur Testung der Herzschlagwahrnehmung kommen verschiedene Verfahren in Betracht. Beim Vergleich von Herzschlagwahrnehmung mit Herzschlagkontrolle wird ein vorgegebenes externes Signal - wie ein optischer Lichtblitz oder ein akustischer Tonreiz - zumeist unabhängig vom Herzschlag erzeugt und soll vom Probanden als für den eigenen Herzschlag zutreffend beurteilt werden (28). Dieses Signal kann zum Herzschlag auch in einer konstanten oder variablen zeitlichen Beziehung stehen und soll vom Probanden als Herzschlagäquivalent identifiziert werden (86, 112). Eine weitere Möglichkeit, die Herzschlagwahrnehmung zu testen, besteht darin, daß die Testperson synchron mit ihrem subjektiv wahrgenommenen Herzschlag eine motorische Reaktion - wie z.B. mit dem Finger auf eine Tischplatte tippen - ausführt (112). Neuere Arbeiten

versuchen, Herzschlagwahrnehmung als Ergebnis von Diskriminationsaufgaben zu betrachten (85, 149, 150). Der Herzschlag kann vom Probanden einfach nur geschätzt werden (9), bzw. soll innerhalb eines extern vorgegebenen Intervalls gezählt werden (149).

2.2.2. BEDINGUNGEN DER HERZSCHLAGWAHRNEHMUNG

Studien zur Veränderung oder Optimierung der Wahrnehmungsfähigkeit des Herzschlags wurden bislang nur an gesunden Personen durchgeführt. Über den Einfluß der Körperposition ist folgendes bekannt: Unter motorischer Anspannung wie im Sitzen ist die Wahrnehmungsfähigkeit vergleichsweise besser als im Stehen (87). Ebenso ist durch Umverteilung des Blutvolumens die Wahrnehmung im Liegen gegenüber dem Stehen erhöht (38, 149). Auch der Einfluß von emotionalen Faktoren wie Angst und Ärger kann die Wahrnehmung verändern (87, 149). Darüberhinaus scheinen auch Persönlichkeitsvariablen für die Wahrnehmung kardiovaskulärer Größen von Bedeutung zu sein (149, 150). Der Einfluß des emotionalen Erlebens auf die vegetative Wahrnehmung ist für Gesunde und für klinische Angstsyndrome beschrieben (161). Die viszerale Wahrnehmung läßt sich durch Richtung der Aufmerksamkeit auf Umgebungsreize reduzieren (28, 131) und geht mit einer Herzschlagverlangsamung einher (86). Die Selektion der Wahrnehmung hängt vom subjektiven Bedeutungsgrad eines Innen- oder Außenreizes ab. Die afferenten Fasern des autonomen Nervensystems sollen bei der viszeralen Perzeption und Kontrolle eine wesentliche Rolle spielen (26, 95, 181).

2.2.3. ERGEBNISSE DER ARRHYTHMIEFORSCHUNG

Systematische Untersuchungen zur Wahrnehmbarkeit von Herzarrhythmien liegen bislang nicht vor, obwohl die neuen Biosignal-Langzeitaufzeichnungen, wie sie ein ambulantestes Holter-EKG darstellt, solche Studien begünstigen können. Die meisten bisherigen Studien über Einflußfaktoren in der Entstehung von Arrhythmien sind Einzelfallstudien (12, 133). Soziale Interaktionen, emotional bedeutsame Ereignisse und psychologische Streßtests sollen Tachykardien, ventrikuläre Tachykardien und ventrikuläre Extrasystolen auslösen. Verständlicherweise sind experimentelle Versuche über Konditionierung oder sogar Induktion ventrikulärer Extrasystolen die Ausnahme. Über Atemmanöver soll sich dabei eine Arrhythmiehäufung erreichen lassen (133).

2.2.3.1. ÄTIOLOGIE DER ARRHYTHMIEN

Unter physiologischen Bedingungen kommt es aufgrund von Natrium- und Kaliumionenverschiebungen zu einem Potentialabfall zur Reizschwelle (-75 mV) hin, von der die schnelle vollständige Depolarisation als eigentliche Erregung ihren Ausgang nimmt (12). Störungen des Herzrhythmus im Sinne einer Arrhythmie beruhen entweder auf Reizbildungsstörungen oder Erregungsleitungs- bzw. Überleitungsstörungen. Unter den Reizbildungsstörungen ist hier die ventrikuläre Extrasystolie herausgegriffen, die in allen Teilen des Reizleitungssystems der Kammern entspringen kann. Extrasystolen zeigen wegen ihres abnormen myokardialen

Ausbreitungsweges ein Schenkelblockbild. In der Regel folgt darauf eine kompensatorische extrasystolische Pause (103).

Die Extrasystolie hat vielerlei klinische Ursachen. Neurovegetative Einflüsse ohne organisch faßbare Herzerkrankung sollen beispielsweise etwa bei einem Drittel der Fälle im Vordergrund stehen und kommen durchaus auch bei Gesunden vor (12). Ursache können bei jüngeren Personen herdförmige Myokarderkrankungen infektiös-toxischer, bakterieller oder viraler Genese sein. Bei älteren Personen dominieren hypoxische Myokardalterationen oder Nekrosen durch Koronarinsuffizienz und Hypertonie. Elektrolytverschiebungen durch Kalium-Mangel sowie eine erhöhte Digitalisempfindlichkeit können der Extrasystolie zugrundeliegen (103).

2.2.3.2. KLASSIFIKATION DER ARRHYTHMIEN

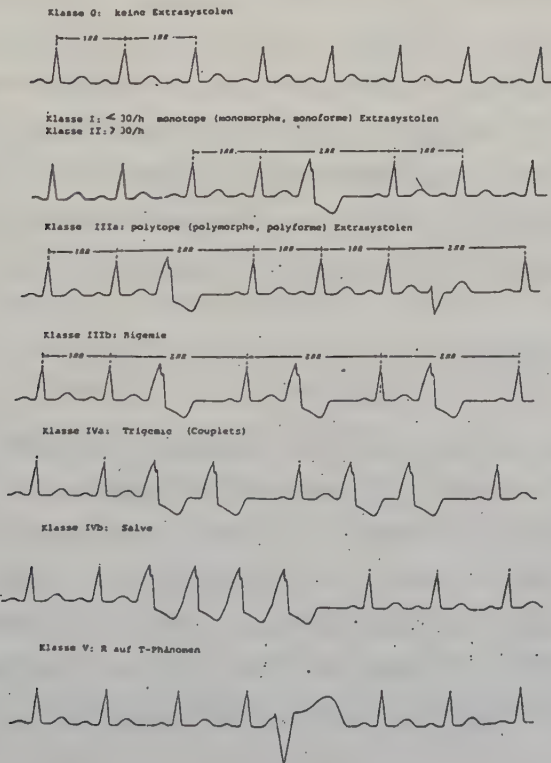
Eine Klassifikation von Arrhythmien wurde von mehreren Autoren vorgenommen (12, 102). Wohl am häufigsten zur kardiologischen Diagnostik wird die von LOWN unter dem gleichnamigen Schema verwendet (102). Gehäufte Extrasystolen stehen oft in einer systematischen zahlenmäßigen Beziehung zu den Normalaktionen, z.B. Bigemie (Lown IIIb), Trigemie (Couplets, Lown IVa). Polytope oder polymorphe Extrasystolen (Lown IIIa) sind oft Vorboten einer Kammertachykardie oder eines Kammerflimmerns (vgl. Abb.2).

2.2.3.3. ARRHYTHMIEINZIDENZ

Die Art und Häufigkeit von Arrhythmien ist inzwischen bei einigen klinischen Gruppen untersucht. So konnte mit Hilfe des

Langzeit-EKGs beispielsweise bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Mitralklappenfehlern (12) ein gehäuftes Vorkommen schwerwiegender und bedrohlicher Herzrhythmusstörungen gegenüber Gesunden festgestellt werden. Auch bei Gesunden kommen allerdings sporadisch Herzrhythmusstörungen vor. Diabetikern sollen sich bezüglich Arrhythmien nicht von Gesunden unterscheiden (49, 55). Bei Patienten mit Hyperthyreose wird eine gehäufte Neigung zum Vorhofflimmern (58, 80) und zu Schenkelblockbildern beschrieben (81, 93).

Abb.2: Klassifizierung der Arrhythmien nach LOWN



3. AUTONOME REGULATIONSSTÖRUNGEN

Über Herzschlag- und Arrhythmiewahrnehmung ist bei autonomen Regulationsstörungen nichts bekannt. Dabei treten bei den endokrinen Krankheitsbildern des Diabetes mellitus und der Hyperthyreose im Laufe der Erkrankung autonome Veränderungen auf, die eine Veränderung von Herzfrequenz und Herzrhythmus erwarten lassen. Innerhalb der viszeralen Wahrnehmungsforschung wird eine Beteiligung des autonomen Nervensystems am Wahrnehmungsprozeß diskutiert (28, 181). Trotzdem wurden bisher Patienten mit autonomen Regulationsstörungen nicht herangezogen, um die Frage zu klären, inwieweit Störungen des autonomen Nervensystems am Herzen auch eine spezifische Veränderung der Herzwahrnehmung bedingen. Im folgenden wird ein Einblick in bisher bekannte durch autonome Veränderungen bedingte kardiovaskuläre Störungen und in deren pathophysiologische Ursachen gegeben. Die Möglichkeiten klinischer Diagnostik dieser Veränderungen werden für Diabetes mellitus und Hyperthyreose im folgenden vorgestellt.

3.1. AUTONOME NEUROPATHIE BEI DIABETES MELLITUS

Die Läsionen des Nervensystems bei autonomer Neuropathie können sich an unterschiedlichen Organsystemen manifestieren. Die für die vorliegende Arbeit relevanten Störungen am Herzkreislaufsystem treten dabei zumeist nicht isoliert auf, sondern sind Teilaspekte anderer autonomer Manifestationen wie Störungen des Urogenitaltrakts, gastrointestinale Störungen und Sensibilitätsstörungen (163, 164). Bei Gastroparese besteht oft ein schwer

einzustellender Diabetes (113), dessen Stoffwechsellaage trotz optimaler Kontrolle und Therapie immer wieder starken Schwankungen unterliegt (69).

3.1.1. KARDIOVASKULÄRE SYMPTOMATIK

Das Spektrum der kardiovaskulären autonomen Neuropathie reicht von verminderter respiratorischer Sinusarrhythmie und Ruhetachykardie über den Verlust der Adaptation auf psychische und physische Stressoren bis hin zu exzessivem orthostatischem Blutdruckabfall. Bedrohlich sind besonders die fehlende kardiale Schmerzempfindung, so daß koronare Herzerkrankung und Herzinfarkt subjektiv nicht bemerkt werden, sowie plötzlicher Herz- und Atemstillstand. Diese Symptome an Herz und Kreislauf sind zumeist unterschiedlich ausgeprägt und können auch bei Diabetikern mit sehr langer Erkrankungsdauer fehlen. Extrem selten liegt ein Gesamtbild im Sinne vollständiger kardialer Denervation vor. Die Störungen der efferenten und afferenten Herzinervation entsprechen bei vollständiger Ausprägung dem Zustand nach Herztransplantation und können - z.B. in Folge fehlender Schmerzempfindung - zu Fehldiagnosen führen und die rechtzeitige Behandlung von Infarktpatienten verhindern. Der Verlust der Herzschlagvariation verursacht zumeist keine subjektive Beeinträchtigung. Im Gegensatz dazu kann aber der Verlust der Kreislaufregulation zu erheblicher Mobilitäts-einschränkung oder sogar zu Bettlägerigkeit führen.

Im Spektrum der kardiovaskulären Symptome (Tab.1) sind die kardialen Frühmanifestationen der autonomen Neuropathie in der

Regel Ausdruck einer Vagusläsion (4, 105, 181). Frequenzerhöhungen bis zu 100 Schlägen/Min. sollen bei rund einem Drittel der Diabetiker vorkommen (44, 71). Gelegentlich wurden sogar Ruhetachykardien bis 130 Schläge/Min. oder mehr diagnostiziert (35).

Tab. 1. Symptome und Art der Innervationsstörung bei kardialer Neuropathie:

verminderte respiratorische	/	latente
Sinusarrhythmie	/	Vagusläsion

Ruhetachykardie	/	manifeste Vagusläsion
-----------------	---	-----------------------

verminderte Reaktionsfähigkeit	/	latente Vagus-
der Herzfrequenz	/	und Sympathikusläsion

pathologische	/	klinisch manifeste
Orthostase-Reaktion	/	Sympathikusläsion

Die Sinustachykardie bei autonomer Neuropathie ist schon lange bekannt (45) und wurde häufig beschrieben (51, 65, 74, 126, 166). Sehr selten finden sich Fälle einer fixierten Herzfrequenz, die sich auch durch experimentelle psychische oder physische Manipulation nicht beeinflussen läßt (23, 49, 101). Dieser Befund ähnelt dann dem einer völligen kardialen Denervation, wie sie am transplantierten Herzen angetroffen wird (110).

Die beeinträchtigte respiratorische Sinusarrhythmie wird subjektiv zumeist nicht bemerkt und soll sich bereits in Fällen ohne sonstige Neuropathiezeichen finden. Die Verminderung oder Aufhebung der respiratorischen Arrhythmie wurde sowohl für Ruhebedingungen (65, 134, 135) wie auch für forciertes Atmen beschrieben (50, 65, 105, 135, 175). Die Häufigkeit bei allen Diabetikern wird zwischen 20% und 30% angegeben (21, 44). Sobald sich in einem Organsystem Hinweise für autonome Neuropathie finden, ist auch die respiratorische Arrhythmie in 80% der Fälle vermindert (21, 175).

Klinische Symptome treten vor allem dann auf, wenn im Verlauf der autonomen Neuropathie zur parasympathischen auch eine sympathische Läsion hinzukommt. Schwächegefühl, Schwarzwerden vor den Augen, Schwindel beim Aufstehen und nicht selten Ohnmacht (52) führen den Patienten dann zum Arzt. Subjektiv werden solche Episoden gelegentlich fälschlicherweise einer Hypoglykämie zugeschrieben und manchmal auch als solche fehldiagnostiziert. Die orthostatische Hypotension verursacht praktisch immer eine erhebliche Beeinträchtigung mit ausgeprägtem Krankheitsgefühl (36). Exzessiver Blutdruckabfall mit Werten bis zu 70 mmHg

wurden beschrieben (23). Die Patienten sind arbeitsunfähig, in seltenen Fällen sogar bettlägerig.

Die Häufigkeit von Arrhythmien wird gegenüber Kontrollpersonen in etwa gleich (49, 55) oder eher vermehrt angegeben (10, 72). Die Ursache hierfür scheint im Reizleitungssystem zu liegen (72).

3.1.2 PATHOPHYSIOLOGISCHE ANSÄTZE

Tierexperimentell ist zur Entstehung der kardialen Neuropathie bekannt, daß es bei Alloxan-induziertem Diabetes zu einer Verminderung betaadrenerger Rezeptoren am Herzen kommt (130, 184). Obwohl die Anzahl cholinerg Rezeptoren kaum reduziert ist (184), findet sich eine subnormale physiologische Antwort auf Acetylcholin (185). Verlaufsstudien lassen bereits nach 7 Monaten Diabetesdauer eine parasympathische Denervierung des linken Vorhofs erkennen, wobei die sympathische Innervation noch relativ ungestört ist (173). Dieser Befund entspricht dem Verlauf der autonomen Neuropathie beim Menschen: die parasympathische Läsion tritt früher auf als die sympathische Störung (21, 50, 181). Für das Fortschreiten der Schädigung von Vagus zu Sympathikus sprechen auch die Befunde der "random nerve fibre damage" im peripheren Nerven. Die vagalen Fasern zum Herzen sind länger als die sympathischen, was zur früheren Manifestation der Schädigung prädestiniert. Ob die zeitliche Abfolge der autonomen Störung am Herzen darüber hinaus auf den spezifischen Neurotransmittern und deren unterschiedlicher Sensitivität auf Störungen beruht, ist ungeklärt (50).

An diabetischen Rattenherzen sind auch pathologische inotrope, chronotrope und biochemische Reaktionsmuster auf adrenerge Stimulation zu sehen (173, 185). Die Verminderung der ATP-Aktivität diabetischer Ratten (136) ist begleitet von einer Verringerung der ventrikulären systolischen Kontraktionskraft (132).

Im Liegen wird durch Insulingabe der Blutstrom der subkutanen Gefäßplexus verringert (73). Bei experimenteller Reduzierung des zentralen Blutvolumens kommt es zunächst zur Störung des Baroreflexbogens, gefolgt von Störungen des kardiopulmonalen Reflexes (18). Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß bei autonomer Neuropathie die Herzfrequenzkontrolle eher als die Vasomotorenfunktion geschädigt ist.

3.1.3 SPEZIELLE UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Mit dem wachsenden klinischen Interesse an der autonomen Neuropathie sind seit den 70er Jahren neue Testmethoden für das kardiovaskuläre System entwickelt worden (35, 47). Einige dieser Tests (21, 51, 105) eignen sich als "bedside"-Methoden, da sie in der Routinediagnostik und bei größeren Patientengruppen durchgeführt werden können. Diese Tests sollen auch Frühmanifestationen aufdecken (20, 99, 137). Untersucht werden dabei die Vagusläsion mit veränderter Herzfrequenz und Sinusarrhythmie, die sympathische Läsion mit beeinträchtigter isometrischer Muskelkontraktion und kombinierte Funktionsstörungen (Tab.2). Da die Tests häufig nicht normiert sind, kann die Beurteilung des Krankheitswertes schwierig sein (Tab.3).

Tab.2 Testmethoden der kardiovaskulären autonomen Neuropathie:

Testung der Herzfrequenzreaktion	/	Testung der Blutdruckreaktion
----------------------------------	---	-------------------------------

- | | | |
|--|---|---|
| 1. Bestimmung der respiratorischen Sinusarrhythmie in Ruhe | / | Blutdruckreaktion auf Positionsänderung |
| bei forcierter Atmung | / | - beim Aufstehen aktiv |
| bei individuellem Atemzug | / | - beim Hinlegen aktiv |
| 2. Bestimmung der Herzfrequenz in Ruhe | / | 2. Blutdruckreaktion auf Belastung |
| | / | - isometrische Muskelkontraktion |
| im Langzeit-EKG | / | - Valsalva-Preßversuch |
| | / | - Eiswassertest |
| 3. Herzfrequenzreaktion bei Positionsveränderung | / | simulierter Tauchversuch |
| - beim Aufstehen aktiv | / | |
| passiv | / | |
| - beim Hinlegen aktiv | / | |
| passiv | / | |

4. Herzfrequenzreaktion auf Belastung/

- Ergometrie /
 - Valsalva-Preßversuch /
 - Eiswassertest /
 - simulierter Tauchversuch /
-

Tab.3 Normale und pathologische Werte für repräsentative kardio-
vaskuläre Funktionstests:

Testauswahl zur klinischen Anwendung

Test	Testwert	Normwert	Grenzwert	Pathologisch
RSA-Test mit 6 Atemzügen/min	RRI max- RRI min	15	14-11	10
Herzfrequenz- änderung beim Aufstehen	30/15 Herz- schlag	1,04	1,03-1,01	1,00
Valsalva-Test	RRI max- RRI min	1,21	1,11-1,20	1,10
Orthostase-Test des Blutdrucks	BD syst 1- BD syst 2	10mm Hg	11-29mm Hg	30mm Hg
Muskelkontrak- tion	BD diast 2- BD diast 1	15mm Hg	11-14mm Hg	10mm Hg

3.1.3.1 TESTVERFAHREN ZUR MESSUNG DER HERZSCHLAGREAKTION

Der empfindlichste Test auf kardiale Neuropathie ist der Nachweis der gestörten respiratorischen Sinusarrhythmie (21, 65, 106, 166, 170), die schon Wheeler und Watkins (178) als Vagusstörung interpretieren. Der Test wird beim Atmen in Ruhe (35, 65, 135), bei vertiefter Atmung (21, 106) oder mit einem einzelnen Atemzug (17) getestet und ausgewertet. Zudem werden unterschiedliche pathologische Grenzwerte angegeben. Außerdem werden verschiedene Untersuchungsbedingungen (Liegen, Sitzen, Stehen) während der kontinuierlichen EKG-Ableitung angewandt (49). Auch die Atemzugzahl pro Minute wird variiert (135, 148, 176). Eine Untersuchung befaßt sich mit der Ermittlung der optimalen Atemfrequenz bei Normalpersonen und Diabetikern. Dabei fand sich bei Normalpersonen die höchste Variation der Herzfrequenz bei 5 bis 6 Atemzügen pro Minute, während die mittlere Herzfrequenz selbst nicht beeinflußt wird. Diabetiker weisen bei 3 bis 5 Atemzügen pro Minute die größte Sinusarrhythmie auf (176). Zur Unterscheidung von pathologischen und normalen Werten wird eine Atemfrequenz von 6 Zügen pro Minute empfohlen (3, 37, 52, 176). Das Austesten der Atemzugsrate mit maximaler Sinusarrhythmie könnte allerdings selbst ein sensitiver Test der autonomen Neuropathie sein, da bei Patienten mit autonomer Neuropathie eine geringere Atemfrequenz als bei Gesunden zur maximalen Sinusarrhythmie führt (105).

Die Berechnung der Herzfrequenzvariation wird ebenfalls unterschiedlich angegeben. Meist wird ein Quotient aus relativer

lrrachykardie während Expiration und relativer Tachykardie während Inspiration berechnet, der entweder über die Anzahl der Atemzüge gemittelt (167, 171) oder nur von einem einzigen Atemzug bestimmt wird (17, 157). An weiteren Maßen für die Variation kommt die Differenzbildung zwischen maximaler und minimaler Herzfrequenz beim forcierten Atmen (50, 183) oder spektralanalytische Berechnung in Frage (3, 123). Auch die Kriterien für grenzwertige Diagnosen werden unterschiedlich angegeben (4, 13, 167). Bei Berechnung der Frequenzspannweite werden folgende Bewertungen vorgenommen: als Normalbefund wird eine Herzfrequenzvariationsrate von 15, als grenzwertig ein Befund zwischen 9 bis 12, als sicher pathologisch ein Befund unter 9 angegeben (105, 171), wobei die pathologische Bewertung nach unten bzw. nach oben variiert (170, 174, 176).

Am geeignetsten erscheint eine Taktatmung mit Atemfrequenz von 6 Atemzügen pro Minute und jeweils 5 Sekunden langem tiefen Ein- und Ausatmen. Der halbsitzende Patient soll in 5 Sekunden tief einatmen und in ebenfalls 5 Sekunden wieder ausatmen. Diese Prozedur wird einige Male wiederholt. Die meisten Untersuchungen bedienen sich der einfachen Taktatmung mit Zeitgeber (21, 52, 65, 166, 176). Nur selten wird die Atmung als eigene physiologische Variable aufgezeichnet (4). Im EKG wird die schnellste und langsamste Herzfrequenz ermittelt und daraus die Differenz gebildet.

Die Eignung des Tests als Indikator einer Vagusläsion belegen mehrere Autoren (71, 115, 142, 176). Bei Verdachtsdiagnose genügt als Screening-Methode zunächst ein Routine-EKG mit Extremitätenableitung und tiefer Ein- und Ausatmung nach Stoppuhr

(4). Das Verfahren ist in der Routinediagnostik auch für größere Populationen geeignet.

Noch einfacher, aber ätiologisch schwieriger zu beurteilen, ist die Bestimmung der Ruhefrequenz. Diese wird nach einer längeren Ruhepause im Liegen, Sitzen oder Stehen ermittelt (35, 44, 52, 71). Mit Hilfe dieser Tests kann nur etwa bei einem Drittel der Patienten die autonome Funktionsstörung gesichert werden (44, 71). Bei Kombination der parasymphatischen und sympathischen Störung werden Frequenzwerte von 80 bis 90 Schlägen pro Minute gefunden (35, 101). Exzessive Ruhefrequenzen von 130 pro Minute (35, 124), sowie eine therapeutisch nicht zu beeinflussende, fixierte Herzfrequenz sind selten (101). Die stärksten Unterschiede der Herzfrequenz in Ruhe finden sich bei Diabetikern im mittleren Lebensalter (im Mittel etwa 10 Schläge höher als bei einer Kontrollgruppe, während Kinder und ältere Menschen mit Diabetes keine nennenswerten Frequenzunterschiede gegenüber Stoffwechselgesunden aufweisen (36, 142).

An weiteren Testmethoden stehen Verfahren zur Verfügung, die die Änderung der Herzfrequenz durch experimentelle Manipulation bestimmen. Häufig gemessen wird die Orthostase-Reaktion. Die dabei auftretende Tachykardie und nachfolgende Bradykardie kann bei autonomer Neuropathie fehlen (21, 44, 75, 106, 147, 182).

Zur Abgrenzung vom Normalbefund wird entweder der Quotient zwischen maximaler und minimaler Herzfrequenz (21, 182) gebildet, oder zur Vereinfachung der Quotient zwischen der Herzfrequenz 15 und 30 Sekunden nach Orthostase bestimmt (44, 52, 53, 106), obwohl die maximale Tachykardie zumeist bereits nach 12

Sekunden, die nachfolgende Bradykardie nach 22 Sekunden erreicht wird (182). Bei Bildung des absoluten Quotienten gelten Werte von 1.08 bis 1.98 in Abhängigkeit vom Alter als normal, bei Bildung des 30/15 Quotienten gelten Werte unter 1.04 bzw. 1.00 als sicher pathologisch (49, 106).

Im Gegensatz zum aktiven Stehversuch gibt es auch eine passive Variante des Tests, bei welcher der Patient zu keiner Kooperation angehalten werden muß (134, 168). Durch Verwendung eines Kipptisches wird die Herzschlagreaktion bei Lageveränderung des Patienten von der Horizontale in die Vertikale bzw. von der Vertikalen in die Horizontale untersucht (16, 168). Beim Aufrichten kann die Neigung bis auf 90 Grad (168) bzw. 70 Grad (180) modifiziert werden. Dabei kommt es durch Aktivierung der Barorezeptoren zur sympathischen Tonuserhöhung, bei gleichzeitiger parasympathischer Tonusverminderung (63). So dominiert beim Stehen der Sympathikotonus, beim Liegen der Vagustonus (15). Ferner findet sich normalerweise beim Aufrichten eine Beschleunigung zwischen dem 3. und 5. Herzschlag, und eine Verlangsamung zwischen 25. und 30. Herzschlag (15). Beim Diabetiker mit autonomer Neuropathie fehlt häufig die anfängliche kardiale Akzeleration (144).

Über die Eignung aktiver oder passiver Verfahren der Orthostase-Reaktion bestehen konträre Meinungen (51, 168, 180). Für die klinische Routinediagnostik ist es am besten, den Stehversuch vom Patienten selbst aktiv durchführen zu lassen (180). Dabei soll der mindestens 5 Minuten liegende Patient selbst aufstehen und eine Minute stehen bleiben. Auf dem dabei registrierten EKG

wird der 15. und der 30. Herzschlag ausgemessen und im 30/15 Quotienten dokumentiert.

An weiteren kardialen Provokationstests steht das nach Antonio Valsalva (1666-1723) benannte Preßdruckmanöver zur Verfügung, das bei Patienten mit autonomer Neuropathie schon länger angewendet wird (78, 97): Während kontinuierlicher EKG-Ableitung sollen die Patienten in ein Manometer hineinatmen und für einen gewissen Zeitabschnitt einen Druck von 40 mmHg aufrechterhalten. Die einzelnen Autoren schlagen eine Dauer zwischen 15 und 30 Sekunden vor (19, 44). Während der Spirometrie kommt es zu einer relativen Tachykardie, bei Beendigung des Preßdruckmanövers zu relativer Bradykardie. Die Tachykardie während des Preßdruckmanövers ist bei Diabetikern mit autonomer Neuropathie gegenüber Normalpersonen deutlich vermindert (11, 19, 33, 78). Zur Abgrenzung pathologischer von normalen Befunden werden unterschiedliche Auswerteverfahren vorgeschlagen: Am häufigsten wird ein Quotient aus dem längsten RR-Intervall nach dem Test und dem kürzesten RR-Intervall während des Tests gebildet (11, 19, 33, 78). Dabei gilt ein Quotient größer als 1.21 als normalwertig, zwischen 1.11 und 1.20 als grenzwertig, unter 1.10 als sicher pathologisch (52, 68, 77), wobei das Kriterium nach unten variiert (166). Auch bei diesem Test ist zu beachten, daß sich mit Zunahme des Alters der Quotient bei Normalpersonen verringert (78).

Eine weitere Möglichkeit der Testung der Herzschlagreaktion ist ein simulierter Tauchversuch (89). Beim Untertauchen des Gesichts in Wasser kommt es bei Gesunden zu ausgeprägter Bradykardie infolge Aktivierung eines Trigemini-Vagus-Reflexes mit gleichzeitiger Hypotension. Zur Bewertung wird die Veränderung der Herzfrequenz in Prozent angegeben. Bei Patienten mit autonomer Neuropathie findet sich eine deutlich abgeschwächte Reaktion auf apnoische Episoden (89).

Bei der Ergometrie als Testmethode kann als Kriterium eine bestimmte Herzfrequenz zugrundegelegt werden - z.B. 170-180 Schläge/Minute, wie sie bei Diabetikern mit autonomer Neuropathie bereits bei niedrigeren Watt-Zahlen erreicht wird (160). Es kann als Testwert aber auch eine Watt-Zahl definiert werden, z.B. 50 Watt (44), bei der dann die Herzfrequenz bestimmt wird. Die Differenz zwischen der Herzfrequenz 20 Sekunden nach Beginn der Belastung und der Ruhefrequenz gilt als Index der Belastbarkeit. 21% der Diabetiker zeigen bereits einen pathologischen Index (44).

Anomalien der Herzfrequenz können ferner mit dem Langzeit-EKG als ambulante Registriermethode festgestellt werden (47, 48). Insbesondere die Nachtschlafableitung deckt die vagale Frühmanifestation der autonomen Neuropathie auf. Die Tag-Nacht-Variation der Herzfrequenz ist reduziert, die Differenz zwischen mittlerer Herzfrequenz von Tag und Nacht ist kleiner als bei gesunden Normalpersonen (49, 55).

3.1.3.2 TESTVERFAHREN ZUR MESSUNG DER BLUTDRUCKREAKTION

Die orthostatische Blutdruckregulation kann entweder aktiv (21, 52, 53, 65, 68, 124) oder passiv gemessen werden (166). Der Patient soll bei diesem Test mindestens 5 Minuten liegen. Nach Messung des Blutdrucks soll der Patient innerhalb 5 Sekunden aufstehen. Der danach gemessene Blutdruckwert wird mit dem vorherigen Ruhewert verglichen und die systolische Differenz gebildet. Im Liegen findet sich zwischen Diabetikern und Normalpersonen kein Unterschied der Blutdruckwerte (147). Beim Aufrichten findet sich bei etwa der Hälfte der Patienten mit autonomer Neuropathie eine pathologische Orthostase-Reaktion (14, 106). Das Kriterium für einen sicher pathologischen Blutdruckabfall wird mit einer Varianz von 10-30 mmHg angegeben (32, 135, 157, 180). Zur Reproduzierbarkeit des Tests ist zu beachten, daß die orthostatische Dysregulation von der Tageszeit abhängig ist (125).

Bei der Testung mit isometrischer Muskelkontraktion wird der Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck auf Faustschluß oder Händedruck gemessen (54, 68, 78, 84). Mittels eines Dynamometers wird zunächst der maximale Handdruck bestimmt. Dieser Handgriff wird über mehrere Minuten mit einem Drittel der Maximalkraft gehalten. Der 30%-Wert hat sich bei der Normierung des Tests für Normalpersonen am geeignetsten erwiesen, weil fast alle Probanden fähig sind, diese Kraft über einen für Herzfrequenz- und Blutdruckregistrierung nötigen Zeitraum von ca. 5 Minuten aufrecht zu erhalten (48, 77). Als normal gilt ein Wert zwischen

11-14 mmHg, als sicher pathologisch ein diastolischer Blutdruckanstieg von 10 mmHg oder weniger (48, 54, 68). Obwohl dieser Test bei 17% aller Diabetiker pathologisch sein soll (89), weisen nur etwa die Hälfte aller Diabetiker mit autonomer Neuropathie eine gestörte Reaktion auf (54).

Der Test läßt sich am besten durchführen, wenn der Patient aufgefordert wird, ein Dynamometer mit seiner maximalen Kraft zu drücken. Anschließend soll er 30% der ermittelten Kraft 5 Minuten aufrechterhalten. Vom zuvor gemessenen Ausgangswert in Ruhe wird der Veränderungswert des diastolischen Blutdrucks abgezogen.

Auch der Valsalva-Test kann zur Diagnose einer fehlenden Blutdruckreaktion dienen. Während der Spirometrie kommt es beim Gesunden zur peripheren Vasokonstriktion, nach Beendigung zu überschießendem Blutdruckanstieg. Bei Diabetikern mit autonomer Neuropathie wird die überschießende Blutdruckreaktion vermißt (48, 77).

Eine abnorme sympathoadrenale Reaktion läßt sich durch den Eiswassertest nachweisen (59, 68). Bei dieser Prozedur liegt ein Arm des Probanden bis zum Ellbogen in 4 Grad C kaltem Wasser. Gleichzeitig wird am anderen Arm der systolische und diastolische Blutdruck gemessen. Die Blutdruckmessung erfolgt 30 Sekunden vor und 30 bzw. 60 Sekunden nach Beginn des Eintauchens (59, 68). Dabei steigt der Blutdruck bei Gesunden etwa um 20 mmHg, bei Diabetikern im Mittelwert nur um 10 mmHg (59). Als Ausdruck

einer Denervationshypersensibilität kann gelegentlich ein exzessiver Blutdruckanstieg angetroffen werden (68).

Die Anwendung aller vorangehend genannten Tests ermöglicht den systematischen Nachweis einer autonomen Neuropathie am kardiovaskulären System. Auch eine vage oder unspezifische Symptomatik kann so verifiziert werden und prognostische Hinweise geben. So kann mit den kardiovaskulären Testmethoden bei unselegierten Diabetikern in etwa 40% der Fälle eine isolierte, frühe parasympathische Läsion bzw. in etwa 20% der Fälle eine kombinierte autonome Läsion entdeckt werden (21, 51, 54, 74). Im allgemeinen sind die Tests leicht durchführbar und reproduzierbar. Die kardiovaskulären Testmethoden haben ferner den Vorteil, daß sie nicht invasiv sind und den Patienten nicht unzumutbar belasten. Die Diagnosstellung wird jedoch dadurch erschwert, daß die Testdurchführungen bislang unterschiedlich gehandhabt werden. Ebenso sind die Normwerte der Tests nicht einheitlich festgelegt, allerdings weichen die Einteilungskriterien der meisten Kennwerte nur geringfügig voneinander ab.

Die Kombination von Herzfrequenz- und Blutdruckreaktionstests erlaubt daher, auch den Schweregrad der kardiovaskulären Neuropathie festzustellen. Dabei kann mittels eines Punktesystems für die gebräuchlichen Tests der Herzschlagreaktion - Valsalvatest, RSA-Test, Stehversuch - und der Blutdruckreaktion - Orthostase-Reaktion, Faustschluß - der Ausprägungsgrad der autonomen Neuropathie ermittelt werden (14). Dabei wird jeder sicher pathologi-

sche Testkennwert mit zwei Punkten, jeder grenzwertige Testbefund mit einem Punkt, jeder Normalwert mit null Punkten beurteilt. Durch Addition aller Punktwerte ergibt sich der Schweregrad der kardiovaskulären autonomen Neuropathie.

3.2 SYMPATHISCHE TONUSSTEIGERUNG BEI HYPERTHYREOSE

Die kardialen Symptome der Hyperthyreose sind in eine Palette von Symptomen eingebettet, aber nahezu regelhaft vorhanden. Die Herzbeschwerden gehen einher mit Nervosität, psychischer Erregung und Konzentrationsstörungen. Neben den zentralnervösen Veränderungen finden sich auch Temperaturregulationsstörungen, gastrointestinale Symptome und Zeichen der Muskelschwäche, sowie Haarausfall. Die Begleitsymptome der Ophthalmopathie und des prätibialen Myxödems sind vermutlich nicht durch das Schilddrüsenhormon selbst bedingt, sondern durch einen Autoantikörper (LATS).

3.2.1. KARDIALE SYMPTOMATOLOGIE

Das Spektrum der kardialen Symptome bei Hyperthyreose reicht von persistierender sympathischer Tonuserhöhung mit Verlust des physiologischen Schlaf-Wach-Rhythmus bis zu exzessiven Tachykardien. Die resultierenden kardialen Beschwerden führen zu subjektiver Beeinträchtigung mit Palpitationen, Sensationen und unspezifischen Mißempfindungen. Die Patienten empfinden Herzrasen und Herzklopfen (92, 153, 161). Die kardialen Symptome stehen mit 75% (92) bzw. 45% (153) im Vordergrund der Diagnose.

Exzessive Tachykardien und Vorhofflimmern mit hohem Pulsdefizit führen zum lebensbedrohlichen Zustand (58). Vor allem beim älteren Menschen können Herz-Kreislaufsymptome die anderen klinischen Zeichen der Hyperthyreose oft maskieren, da auch die Schilddrüsenhormonspiegel oft nur leicht erhöht sind (56, 92).

3.2.2. PATHOPHYSIOLOGISCHE ANSÄTZE

Die hyperdynamen zirkulatorischen Effekte bei Überschwemmung des Organismus mit Schilddrüsenhormon lassen sich durch exogene Zufuhr von Schilddrüsenhormon imitieren. Dies hat eine permissive Wirkung auf sympathoadrenale Aktivität zur Folge. Genaue pathophysiologische Mechanismen sind allerdings nicht bekannt (81, 96). In tierexperimentellen Studien wird nach Schilddrüsenhormonzufuhr eine Vermehrung der betadrenergen Rezeptoren am Herzen gefunden (22, 94).

Thyreoidale Hormone induzieren nicht nur Veränderungen in der Zahl alpha- und betaadrenerger Rezeptoren, sondern verändern auch die Sensibilität auf Katecholamine an den kardialen Rezeptoren (42, 116, 179), so beispielsweise in sinoatrialen Zellen (39). Die Wirkung des Schilddrüsenhormons auf beta-adrenerge Rezeptoren zeigte, daß T₃ die Zahl der beta-adrenergen Rezeptorbindungen dadurch erhöht, daß neue Rezeptorproteine synthetisiert werden, die eine erhöhte Sensitivität für Katecholamine haben (42).

Schilddrüsenhormon soll den Anstieg freier Katecholamine im Blut fördern und kann auch eine interferierende Wirkung auf inaktive Katecholamine ausüben (67, 156). Demgegenüber kann ein Anstieg von Dopamin die TSH-stimulierte T₄-Freisetzung über alphaadrenerge und dopaminerge Rezeptoren verhindern (46, 66, 104). Stimulierende Einflüsse auf Membranelektrolytverhältnisse, synaptische Aktivität und Proteinsynthese ließen sich zeigen (94, 154). Es wird diskutiert, daß die mit Hyperthyreose einher-

gehende erhöhte Freisetzung von Katecholaminen aus der Nebenniere zentralnervös gesteuert wird. Über den permissiven Effekt auf den kardialen Sympathikus hinaus hat das Schilddrüsenhormon selbst eine direkte positiv-inotrope und -chronotrope Wirkung (39, 81). Dadurch kann die diastolische Repolarisation gefördert werden. Dies macht eine erhöhte Disposition zu Arrhythmien plausibel, die aber nicht hinreichend gesichert ist (117). Auch über einen Zusammenhang von Tachykardien und Rhythmusstörungen widersprechen sich die Befunde (117, 169).

Morphologische Veränderungen der Herzmuskelzelle lassen sich im Elektronenmikroskop nachweisen. Infiltration von Lymphozyten und Eosinophilen sind beobachtbar. Unter Hyperthyreose kommt es zur Hypertrophie der Myofibrillen und Vakuolisierung der Mitochondrien mit vermehrter Fetteinlagerung (34, 138). Diese Phänomene können durch bilaterale Vagotomie imitiert werden, wobei Blutspiegelmessungen nach Vagotomie einen Anstieg von T3 verzeichnen (151). Die morphologischen Veränderungen können dem Verlust des inhibitorischen Einfluß des Parasympathikus auf Herzmuskelzellen zugeschrieben werden (138). Die Freisetzung von Kalzium-Ionen wird durch Schilddrüsenhormon gefördert, die Wirkung der herzspezifischen ATP-ase verändert (39). Dies soll positiv inotrope Effekte verursachen, da bei Hyperthyreose die Sensitivität kontraktiler Proteine für Kalzium-Jonen erhöht ist (116). Durch Wiederherstellung des euthyreoten Zustands scheinen diese Veränderungen am Herzen vollständig reversibel zu sein, was sich auch in einem Verschwinden der kardialen Symptomatik äußert (109).

3.2.3. KARDIOVASKULÄRE BEFUNDE

Trotz der körperlichen Symptomvielfalt stehen die kardiovaskulären Veränderungen im Vordergrund der Diagnose (27, 92, 155, 173). Die uncharakteristischen subjektiven Herzbeschwerden sind nicht selten Ursache für die Konsultation eines Arztes (57, 153).

Im Ruhe-EKG findet sich zumeist eine über die Norm erhöhte Herzfrequenz, die sich dem erfahrenen Kliniker beim Pulsfühlen als Pulsus celer et altus ausweist (1, 146). Selten wird die persistierende Tachykardie mit Verlust des Schlaf-Wach-Zyklus der Herzrate durch Registrierung im Langzeit-EKG untersucht, findet sich als Ausdruck der sympathikalen Hyperaktivierung aber in der Regel ein (1, 83). Im EKG können die häufigen supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen erfaßt werden. Es finden sich episodische Rhythmusstörungen, die durch Atropingabe zu verhindern sind (117). Gelegentlich zeigt sich bei Patienten mit Hyperthyreose im EKG eine absolute Arrhythmie mit hohem Pulsdefizit bei Vorhofflattern und Vorhofflimmern (103, 108, 119). Auch Schenkelblockbilder (AV-Block, SA-Block) treten im EKG nicht selten auf, sind aber im euthyreoten Zustand vollständig reversibel (93, 165). Bei Patienten mit Hyperthyreose sind im Vergleich zu Gesunden nicht vermehrt Ischämiezeichen vorhanden (119). Als für den Zustand der Hyperthyreose typisches EKG-Zeichen wird die deutliche Verkürzung der systolischen Zeitintervalle gewertet, was als bed-side Test die Diagnosestellung erleichtern kann (27, 173).

Bei Auskultation läßt sich in den meisten Fällen die systolisch und diastolisch schwirrende Struma erfassen. Bei Bestimmung des Ruhewertes des Blutdrucks findet sich eine systolische Hypertonie mit vergrößerter Blutdruckamplitude, die altersunabhängig auftritt (146). Der systolische, aber nicht der diastolische Blutdruck war bei Patienten mit Hyperthyreose in den Altersgruppen von 20-60 Jahre deutlich höher als bei gesunden Vergleichspersonen. Durch thyreostatische Therapie konnte der systolische Blutdruck bei jüngeren erheblich mehr gesenkt werden (146).

Ergometrische Belastung bei den gleichen Probanden im hyperthyreoten und euthyreoten Zustand konnte deutliche Unterschiede in Indizes der Belastbarkeit aufzeigen. Die maximal erreichbare Herzfrequenz und Blutdruckamplitude war im hyperthyreoten Zustand schon bei deutlich niedrigeren Werten im Vergleich zur Norm erreicht. Auch fühlten sich die Probanden im hyperthyreoten Zustand eher subjektiv erschöpft. Diese Unterschiede zur Norm waren im euthyreoten Zustand nicht mehr vorhanden (174). Auch die Auswurfleistung des linken Ventrikels stellt sich im Echokardiogramm als leichter erschöpfbar dar. In Ruhe ist die kardiale Leistung der von Normalpersonen vergleichbar (82). Hämodynamische Studien in Ruhe und unter ergometrischer Belastung konnten zeigen, daß Patienten mit Hyperthyreose keine kardialen Reserven hatten (79).

Neuere Untersuchungen befassen sich mit der Möglichkeit der Langzeit-EKG-Registrierung bei Patienten mit Hyperthyreose (1, 83). Gegenüber Normalpersonen zeigen unbehandelte Patienten mit

Hyperthyreose eine durchschnittliche Herzfrequenz von 100 pro Minute, die bei den gleichen Patienten nach Behandlung durchschnittlich 80 Schläge pro Minute betrug. Die Differenzwerte im unbehandelten und behandelten Zustand waren im Schlafzyklus am deutlichsten und standen im Zusammenhang mit den T3-Serumwerten der Patienten (83). Im Langzeit-EKG ließ sich außerdem zeigen, daß sich die persistierende Sinustachykardie nach beta-Blockergabe mit intrinsischem Wirkungsmechanismus (Pindolol) nicht beeinflussen läßt. Im Gegensatz dazu konnte durch beta-Blocker ohne diese Wirkung (Propranolol) eine Reduktion der Frequenz zum Normbereich innerhalb von vier Tagen erreicht werden (1).

Bei einmaliger Erhebung der kardiovaskulären Befunde scheint die Abgrenzung zur vegetativen Dystonie schwierig (80, 139).

Zur Sicherung der Diagnose und vor Einleitung der Therapie sind zu den routinemäßigen EKG- und Blutdruckdaten die spezifischen Labortests zu veranlassen und deren Befunde einzuholen (57, 93).

B. EXPERIMENTELLER TEIL

1. VERSUCHSZIEL DER KOMBINIERTEN LABOR-FELDSTUDIE

Wie in der Literaturübersicht dargestellt, gibt es bisher kaum Langzeitstudien, in denen kardiale Veränderungen bei Patienten mit endokrinen Erkrankungen untersucht wurden.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, mit Hilfe kontrollierter und ambulanter EKG-Registrierung Informationen über die Auswirkungen von autonomen Regulationsstörungen auf Herzschlag und Herzrhythmus zu erhalten. Am biologischen Modell der autonomen Deafferentierung bei Diabetespatienten und am Modell der sympathikalen Tonuserhöhung bei Hyperthyreose soll die vorliegende Studie der Frage nachgehen, inwieweit auch die kardiale Wahrnehmung von autonomen Afferenzen mediiert und reguliert wird.

In einer kontrollierten und standardisierten Untersuchungssituation soll die Anpassung der Herzaktion an vorgegebene und definierte Belastung geprüft werden. Es soll untersucht werden, ob sich die genannten Patientengruppen in typischer Weise voneinander und von Gesunden in ihren Reaktionen unterscheiden. Unterschiede in der Wahrnehmung der normalen Herzaktion sollen aufgefunden und innerhalb der genannten Gruppen verglichen werden. In einer ambulanten Langzeitstudie soll über 24 Stunden das EKG aufgezeichnet werden, um Informationen über das spontane Verhalten der Herzaktion im Tag-Nacht-Zyklus zu erhalten. Ziel war es, Einblick in Art und Häufigkeit von Herzschlagveränderung und Rhythmusstörung zu gewinnen.

In Abbildung 3 ist der Untersuchungsaufbau dargestellt. Auf der rechten Seite der Abbildung befindet sich ein Schema zur Labor-situation, auf der linken Seite ein Schema zur Feldstudie.

In beiden Teilen der Untersuchung soll der Herzschlag und Herzrhythmus der Probanden gemessen und deren subjektive Wahrnehmung geprüft werden. Dabei soll vom Probanden seine Körperposition und körperliche Aktivität variiert werden. Im weiteren soll die subjektive Wahrnehmung unter Streß- und Angst-einfluß beobachtet werden. Während dieser situativen Bedingungen soll im Labor die objektive Herzfrequenz und deren subjektive Wahrnehmung verglichen werden. In Entsprechung ist vorgesehen im Langzeit-EKG die Häufigkeit von Arrhythmien und deren subjektive Markierung gegenüberzustellen. Dazu soll in beiden Teilen der Untersuchung die Richtigkeit der Wahrnehmung bei allen Probanden ermittelt werden.

Abb. 3 Untersuchungsaufbau

HERZSCHLAGWAHRNEHMUNG				ARRHYTHMIEWAHRNEHMUNG			
EXPERIMENTELLE BEDINGUNGEN				LANGZEIT-EKG			
HF OBJEKTIV	HF SUBJEKTIV „ERROR-SCORE“	SUBJEKTIVES URTEIL	POSITION	LIEGEN	POSITION	LIEGEN	ARRHYTHMIEINZIDENZ
				SITZEN		SITZEN	
				STEHEN		STEHEN	
			KÖRPERLICHE AKTIVITÄT	AKTIVITÄTS- MASS			
			MENTAL-STRESS- TEST	STRESS- SKALIERUNG			ARRHYTHMIEMARKIERUNG
			ANGST- VORSTELLUNG	ANGST- BEWERTUNG			„TREFFERQUOTE“

Die Beteiligung des autonomen Nervensystems an der kardialen Wahrnehmung soll beispielhaft untersucht werden:

- an Patienten mit autonomer Diabetesneuropathie
als Modell autonomer Deafferentierung
und Tonusreduktion
- an Patienten mit Hyperthyreose
als Modell sympathikaler Tonuserhöhung

1.1. FRAGESTELLUNG

Die vorliegende Untersuchung befaßt sich mit der Fragestellung, inwieweit autonome Regulationsstörungen Herzschlag und Rhythmus spezifisch verändern können. Der Einfluß des autonomen Tonus auf die Herzaktion soll in seinen afferenten Wirkungen bezüglich der kardialen Wahrnehmung in zwei Richtungen getestet werden: Die Auswirkungen experimenteller Manipulation auf die Herzaktion sollen die unterschiedliche Reaktionsfähigkeit des autonomen Nervensystems bei den beiden endokrinen Gruppen aufzeigen. Die aufzufindenden Herzschlagveränderungen infolge der nervalen Regulationsstörung lassen auch unterschiedliche Formen der kardialen Wahrnehmung erwarten:

Hypothese I: Bei Patienten mit autonomer Diabetesneuropathie findet sich eine eingeschränkte Adaptation des Herzschlags innerhalb des Tag-Nacht-Zyklus und eine eingeschränkte Reaktion unter kontrollierten Bedingungen.

Hypothese II: Bei Patienten mit Hyperthyreose findet sich eine erhöhte Reagibilität des Herzschlags im Tag-Nacht-Zyklus und unter kontrollierten Bedingungen.

Hypothese III: Bei Patienten mit autonomer Diabetesneuropathie findet sich eine Reduktion der Herzschlagwahrnehmung, die auch durch Atemmanöver oder andere Stimulierung nicht beeinflussbar ist. Bei Patienten mit Hyperthyreose findet sich eine Unsicherheit im Schätzen der Herzfrequenz, die sich auch durch Entspannung nicht verbessern läßt.

Hypothese IV: Im Gegensatz zu den Patientengruppen können gesunde Probanden insbesondere Rhythmusstörungen, die subjektiv als Störung der Herzaktion erscheinen, in erhöhtem Maß wahrnehmen.

1.2. METHODE

Zur Überprüfung obengenannter Hypothesen wurde folgende Meßmethode angewendet:

Während des gesamten Untersuchungszeitraums wurde das EKG in zwei Brustwandableitungen systembezogen abgeleitet. Um Artefakte möglichst auszuschalten und große R-Zacken zu erhalten, wurden nach sorgfältiger Reinigung der Haut mit Alkohol zwei bipolare Ableitungen verwendet. Die differentiellen Elektroden wurden unterhalb des linken Rippenbogens und unterhalb des rechten Rippenbogens bzw. unterhalb der Schlüsselbeingrube am Sternum geklebt. Damit war bei großen EKG-Amplituden hohe Artefaktfreiheit und optimale Beweglichkeit für die Versuchsperson gewährleistet.

In der Laborsituation wurde im Anschluß an jede vorgegebene Bedingung der systolische und diastolische Blutdruck gemessen.

1.3. BESCHREIBUNG DER VERSUCHSPERSONEN

An der Untersuchung nahmen 40 Probanden teil. Durch folgende diagnostische Kennwerte wurden die Probanden den Gruppen zugeordnet:

Jeder Teilnehmer an der Untersuchung mußte sich allen Auslestests unterziehen und eine eindeutige Gruppenzugehörigkeit aufweisen. Zur Patientenselektion wurden folgende Kriterien zugrunde gelegt: Patienten mit autonomer Diabetesneuropathie (Lebensalter 18-40 Jahre) sollten als insulinpflichtige Typ-I-Diabetiker mindestens einen pathologischen Kennwert in einem Organsystem aufweisen (Impotenz, orthostatische Hypotonie, Gastroparese, Blasenatonie, pathologische Histamin-Test-Reaktion). Alle Diabetiker waren mit zwei Injektionen eines Intermediärinsulins zum Zeitpunkt der Untersuchung unter stationären Bedingungen gut eingestellt. Patienten mit Hyperthyreose sollten einen pathologischen T3- und/oder T4-Wert aufweisen. Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in der III. Med. Abteilung des Lehrkrankenhauses München-Schwabing in stationärer Behandlung und waren nach entsprechender Aufklärung bereit an der Studie teilzunehmen. Gesunde Probanden sollten normale Blutglukosewerte aufweisen. Alle Probanden sollten einen unauffälligen EKG-Befund und Auskultationsbefund sowie ein unauffälliges Echokardiogramm zeigen. Es durften keinerlei Medikamente mit kardialer Wirkung eingenommen werden (z.B. Beta-Blocker, Digitalis).

Die 40 Probanden gliedern sich wie folgt in den einzelnen Gruppen:

Kontrollgruppe:

Die Kontrollgruppe bestand aus 16 gesunden ideal- bis normalgewichtigen Probanden (8 Männer, 8 Frauen) ohne pathologische endokrine und kardiovaskuläre Befunde. Das Durchschnittsalter betrug 34,7 Jahre. Die Probanden waren ohne jede Medikation. Die gesunden Kontrollpersonen waren den Patientengruppen an Lebensalter, Körpergröße und Körpergewicht vergleichbar.

Autonome Diabetesneuropathie:

16 Typ-I-Diabetiker (8 Männer, 8 Frauen) zwischen 18 und 40 Jahren (Durchschnittsalter 31,8) mit autonomer Diabetesneuropathie zeigten keine klinischen Zeichen einer bestehenden Makroangiopathie und wiesen folgende Organsymptome auf: Alle 8 diabetischen männlichen Probanden zeigten organisch bedingte Potenzstörungen und pathologische Histamintestreaktionen; 3 davon hatten darüberhinaus orthostatische Kreislaufregulationsstörungen. Alle 8 weiblichen diabetischen Probanden zeigten eine pathologische Histamintestreaktion; 3 davon hatten orthostatische Hypotoniewerte, 3 Patienten hatten Symptome und Befunde einer gastrointestinalen Neuropathie, 2 Patienten Blasenstörungen. Die Patienten waren ideal- bis normalgewichtig und nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung keinerlei Medikamente mit kardialer Wirkung ein.

Hyperthyreose:

Die 8 Patienten mit Hyperthyreose waren weiblichen Geschlechts. Die Patienten waren zwischen 25 und 47 Jahre alt, bei einem Durchschnittsalter von 37,8 Jahren. An Körpergröße und Gewicht

waren diese den beiden anderen Gruppen vergleichbar. Die Patienten wiesen pathologische Werte im T3- und/oder T4-RIA auf (T3 über 200ug/dl bzw. T4 über 12.8ug/dl). Zum Zeitpunkt der Untersuchung war mit der thyreostatischen Behandlung noch nicht begonnen worden. Die Patienten waren ebenfalls ohne kardial wirksame Medikation.

Tab. 4 Basisdaten zur Beschreibung der Versuchspersonen
Kontrollgruppe/Hyperthyreose/Autonome Diabetes-
neuropathie (Mittelwerte)

	KONTROLLGRUPPE	HYPERTHYREOSE- PATIENTEN	DIABETES- PATIENTEN
N	16	8	16
ALTER	34.7	37.8	31.8
GESCHLECHT	8w/8m	8w	8w/8m
GRÖSSE	174.5	168.3	168.1
GEWICHT	69.2	64.0	63.5
BASIS-HF	81.1	96.3	85.6
SYST.BD	110.5	131.6	124.5
DIAST.BD	72.5	71.6	78.0

1.4. FRAGEBOGENDATEN

1.4.1. FRAGEBOGEN

Jedem Probanden wurde ein Erhebungsbogen zu personenbezogenen und anamnestischen Daten bezüglich seiner Grunderkrankung und zum kardiovaskulären System vorgelegt.

Allen Probanden wurde als Selbstbeurteilungsskala die Befindlichkeitsskala Bf-S von v. Zerssen (186) vorgelegt. Diese Skala dient der Quantifizierung der momentanen subjektiven Beeinträchtigung. Die Befindlichkeitsskala beinhaltet 28 Gegensatzpaare von Eigenschaftswörtern. Es soll für jedes Gegensatzpaar die Eigenschaft angegeben werden, die dem augenblicklichen Zustand am ehesten entspricht. Für den jeweils positiven Pol eines Begriffspaares werden null Punkte, für den negativen Pol eines Begriffspaares zwei Punkte gewertet.

Das Ausmaß subjektiver körperlicher Beeinträchtigung durch Allgemeinbeschwerden wurde durch Vorgabe der Beschwerdenliste B-L von v. Zerssen erfaßt. Die Beschwerdenliste erfaßt mit 24 Items ein breites Spektrum gesundheitlicher Störungen. Die Beurteilung der Beschwerden erfolgt auf einer vierstufigen Skala, wobei ein Nullwert keine Beschwerden und Wert 4 jeweils starke Beschwerden bedeutet.

Durch die State-Trait-Anxiety Inventory Selbstbeurteilungsskala wurden zwei Komponenten der Angst erfaßt. Die Skalenform STAI-S dient dabei zur Messung der aktuellen Zustandsangst, die Skalenform STAI-T zur Messung der habituellen allgemeinen Ängstlichkeit. Als Maße der Zustandsangst und Ängstlichkeit sind für jede

Person aus jeweils 20 Items Gesamtsummenwerte zu bilden, wobei die minimale Gesamtsumme bei niedrigen Angstscores 20, die maximale Gesamtsumme 80 Punkte beträgt.

Für jeden Score wurden zunächst Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet. Dann wurden die Mittelwertunterschiede mit dem t-Test auf ihre Signifikanz geprüft.

1.4.2. ERGEBNISSE

Die beiden Patientengruppen unterscheiden sich in den vorgegebenen Fragebogendaten zu Befindlichkeit, körperlichen Beschwerden und Ängstlichkeit deutlich von den gesunden Probanden.

Tab.5a: Unterschiede in den Fragebogendaten:

Kontrollgruppe/Hyperthyreose

KONTROLLGRUPPE			HYPERTHYREOSE		SIGN.
MITTELWERT	SD.		MITTELWERT	SD.	
Bf-S	12.38	2.5	18.33	5.6	n.s.
B-L	10.69	2.5	26.16	5.4	p< 0.005
STAI-S	34.69	2.2	51.83	5.9	p< 0.000
STAI-T	34.84	2.4	48.16	3.3	p< 0.000

Tab.5b: Unterschiede in den Fragebogendaten:

Kontrollgruppe / Autonome Diabetesneuropathie

KONTROLLGRUPPE			AUTONOME DIABETESNEUROPATHIE		
	MITTELWERT	SD.	MITTELWERT	SD.	SIGN.
Bf-S	12.38	2.5	21.00	2.5	$p < 0.02$
B-L	10.69	1.9	36.14	3.1	$p < 0.00$
STAI-S	34.69	2.2	45.07	2.9	$p < 0.01$
STAI-T	34.84	2.7	46.42	2.9	$p < 0.005$

Die beiden Patientengruppen geben gegenüber gesunden Kontrollpersonen eine deutlich erhöhte Zahl körperlicher Beschwerden an, unter denen sie leiden. Bei Patienten mit Diabetes besteht gleichzeitig auch ein deutlicher Unterschied in der Stimmungslage. Ein erhöhter Wert in der subjektiven Befindlichkeit wird als Zeichen einer depressiven Stimmungslage interpretiert (186). Beide Patientengruppen haben darüber hinaus deutlich erhöhte Werte in der momentanen und allgemeinen Ängstlichkeit. Patienten mit Diabetes fühlen sich weniger wohl, haben mehr körperliche Beschwerden und sind ängstlicher als Gesunde (vgl. Tab.5a, b).

2. LABORSITUATION

Unter kontrollierten und standardisierten Bedingungen wurde unter kontinuierlicher EKG-Registrierung die Reaktion der Herzfrequenz und deren subjektive Wahrnehmung geprüft. Im Anschluß an die vom Untersucher vorgegebene und vom Probanden ausgeführte Bedingung wurde der Herzschlag innerhalb des jeweils vorgegebenen und variierten Zeitintervalls gezählt. Gleichzeitig wurden auf dem EKG-Schreiber (Medilog Registrier- und Auswerteeinheit, Oxford Instr.) die jeweiligen zugehörigen EKG-Intervalle markiert.

2.1. EXPERIMENTELLE BEDINGUNGEN

Folgende vom Untersucher vorgegebene Aufgaben mußten von insgesamt 40 Probanden ausgeführt werden (vgl. Tab. 6):

Nach einer fünfminütigen Ruhephase und Absolvierung einer Probezählung wurde der Herzschlag vom Probanden im Liegen (Zählintervall $ZI=30$ sec) mitgezählt. Im darauffolgenden Test mußte der Proband innerhalb fünf Sekunden aufstehen ($ZI=25$ sec) bzw. sich hinsetzen ($ZI=25$ sec) und jeweils seinen Herzschlag zählen. Nach einer Streßsituation, in der eine einminütige Subtraktionsaufgabe unter Zeitdruck zu lösen war, wurde der Herzschlag ebenso abgefragt ($ZI=30$ sec) wie nach einer angstausslösenden Vorstellung ($ZI=30$ sec). Als körperliche Belastung mußten Kniebeugen im definierten Zeitraum ausgeführt und die Zählrate bestimmt werden ($ZI=15$ sec). Abschließend wurde nochmals die Zählrate im Liegen bestimmt ($ZI=20$ sec).

Direkt im Anschluß an jedes Zählintervall wurde der Blutdruck gemessen. Zwischen den einzelnen Bedingungen waren jeweils fünfminütige Ruhephasen eingefügt.

Tab. 6 kontrollierte Untersuchungsbedingungen

BEDINGUNG	ZÄHLINTERVALL
RUHE IM LIEGEN	30 SEC
RUHE IM STEHEN	25 SEC
RUHE IM SITZEN	25 SEC
STRESS DURCH RECHNEN	30 SEC
ANGSTVORSTELLUNG	30 SEC
KÖRPERLICHE BELASTUNG	15 SEC
RUHE IM LIEGEN	20 SEC

2.2. AUSWERTUNG

Die objektive Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Zählprozedur wurde durch Markierung auf der Ereignisspur des EKG-Gerätes errechenbar. Für jeden Probanden wurde zu jedem Zählzeitpunkt die auf dem EKG registrierte Herzfrequenz bestimmt. Aus den subjektiven Angaben der Probanden und der objektiven Herzfrequenz wurde die Richtigkeit der Herzschlagwahrnehmung bestimmt.

HF obj. - HF subj.

_____ als Prozentangabe

HF obj.

Die so erhaltenen Scores konnten durch Vorgabe folgender Kriterien Gruppenunterschiede verdeutlichen:

Unfähigkeit des Probanden trotz intensiver Bemühung eine Herzschlagzahl zu benennen wurde als "Null" gewertet. Als "Treffer" wurde eine Abweichung von $\pm 10\%$ gewertet. Als "Fehler" wurden Abweichungen gewertet, die größer als $\pm 10\%$ waren.

Aus den minütlichen Herzfrequenzen zu jedem Zählzeitpunkt wurden Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet. Dann wurden mit dem t-Test Mittelwertunterschiede auf ihre Signifikanz geprüft.

2.3. ERGEBNISSE

Die jeweils minütlich hochgerechneten Herzfrequenzwerte nahmen zu dem jeweiligen Zählzeitpunkt für jede Gruppe folgende Mittelwerte an:

Tab. 7: Unterschiede in den Herzfrequenzwerten bei Gesunden (KG) und Patienten mit Hyperthyreose (HTH):

Bedingung	KG		HTH		SIGN.
	MITTELWERT	SD.	MITTELWERT	SD.	
Liegen	74,6	11.4	93.0	8.3	$p < 0.005$
Sitzen	89.0	12.6	103.3	8.3	$p < 0.01$
Stehen	79.7	10.9	94.3	12.1	$p < 0.01$
Rechnen	80.8	11.6	98.7	7.6	$P < 0.005$
Angstvorst.	76.2	11.6	100.0	8.0	$p < 0.001$
Turnen	94.0	12.9	108.6	8.0	$p < 0.01$
Liegen	72.2	11.2	93.0	4.8	$p < 0.001$

Die mittleren Herzfrequenzwerte unterscheiden sich in allen Bedingungen von der Kontrollgruppe signifikant (mind. $p < 0.01$). Patienten mit Hyperthyreose haben durchweg höhere Werte als Normalpersonen. Die Patienten unterscheiden sich aber nicht in der Reaktion der Frequenzveränderung (vgl. Abb.4,5).

Tab. 8: Unterschiede in den Herzfrequenzwerten
bei Gesunden (KG) und Patienten mit autonomer
Diabetesneuropathie (ANDM):

Bedingung	KG		ANDM		SIGN.
	MITTELWERT	SD.	MITTELWERT	SD.	
Liegen	74.20	11.4	84.83	14.0	$p < 0.05$
Sitzen	89.00	12.6	86.33	14.6	n.s.
Stehen	79.70	10.9	86.50	14.1	n.s.
Rechnen	80.80	11.6	86.56	13.5	n.s.
Angstvorst.	76.20	11.6	86.83	13.4	$p < 0.05$
Turnen	94.00	12.9	88.16	13.4	n.s.
Liegen	72.20	11.2	86.06	13.5	$p < 0.01$

In den Phasen der Ruhe unterscheiden sich Patienten mit autonomer Diabetesneuropathie durch ihre höhere Herzfrequenz signifikant ($p < 0.05$ bzw. 0.01) von den Kontrollpersonen; in den Phasen der Aktivierung kommt es nur bei den Kontrollpersonen zu einem Anstieg der Herzfrequenz, bei den Diabetespatienten bleibt dieser Anstieg aus. Deswegen bestehen in den Aufgaben, die körperliche und geistige Aktivität erfordern, keine Gruppenunterschiede. Ein Vergleich von Abbildung 4 und 6 zeigt, daß sich die Herzfrequenz von Gesunden in diesen Phasen der erhöhten Ausgangsfrequenz bei Diabetikern angleicht bzw. diese übersteigt. Diese Ergebnisse bestätigen die Annahme, daß die autonome Neuropathie eine fehlende Adaptation der Herzfrequenz bei Aktivierung zur Folge hat.

Tab. 9: Unterschiede in den Herzfrequenzwerten:

Patienten mit Hyperthyreose (HTH) bzw.

mit autonomer Diabetesneuropathie (ANDM)

Bedingung	HTH		ANDM		SIGN.
	MITTELWERT	SD.	MITTELWERT	SD.	
Liegen	93.0	8.3	84.8	14.0	n.s.
Sitzen	103.3	8.3	86.3	14.0	p< 0.01
Stehen	94.3	12.1	86.5	14.1	n.s.
Rechnen	98.7	7.6	86.5	13.4	p< 0.05
Angstvorst.	100.0	8.0	86.0	13.4	p< 0.03
Turnen	108.6	8.0	88.1	13.4	p< 0.005
Liegen	93.0	4.8	86.0	16.9	n.s.

Der Mittelwertsvergleich zwischen beiden endokrinen Gruppen entspricht den Erwartungen. In den Phasen der Entspannung nähern sich die Herzfrequenzwerte an. Dies ist durch eine Erniedrigung der Herzfrequenz bei den Patienten mit Hyperthyreose zurückzuführen, wohingegen die Herzfrequenz der Patienten mit Typ-I-Diabetes unbeeinflußbar bleibt (vgl. Abb.5,6).

Abb.4 Herzfrequenzwerte unter kontrollierten Bedingungen:
Kontrollgruppe (Mittelwert +/- Standardabweichung)

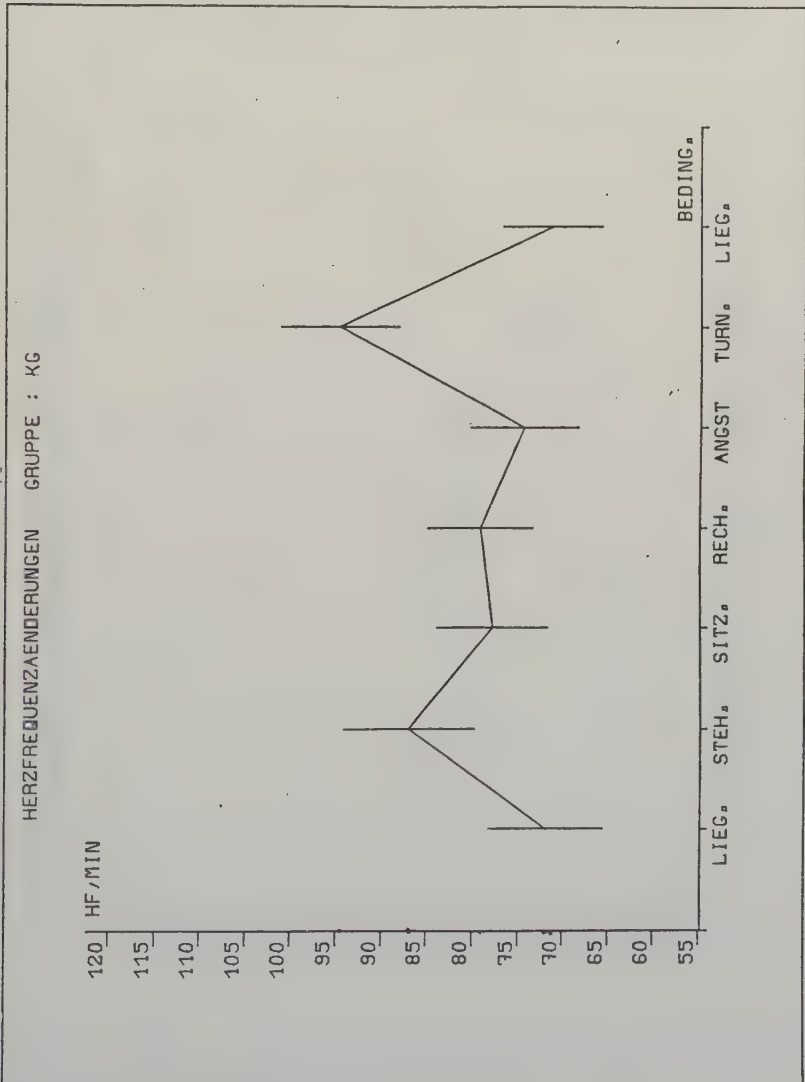


Abb.5 Herzfrequenzwerte unter kontrollierten Bedingungen:
Hyperthyreose (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)

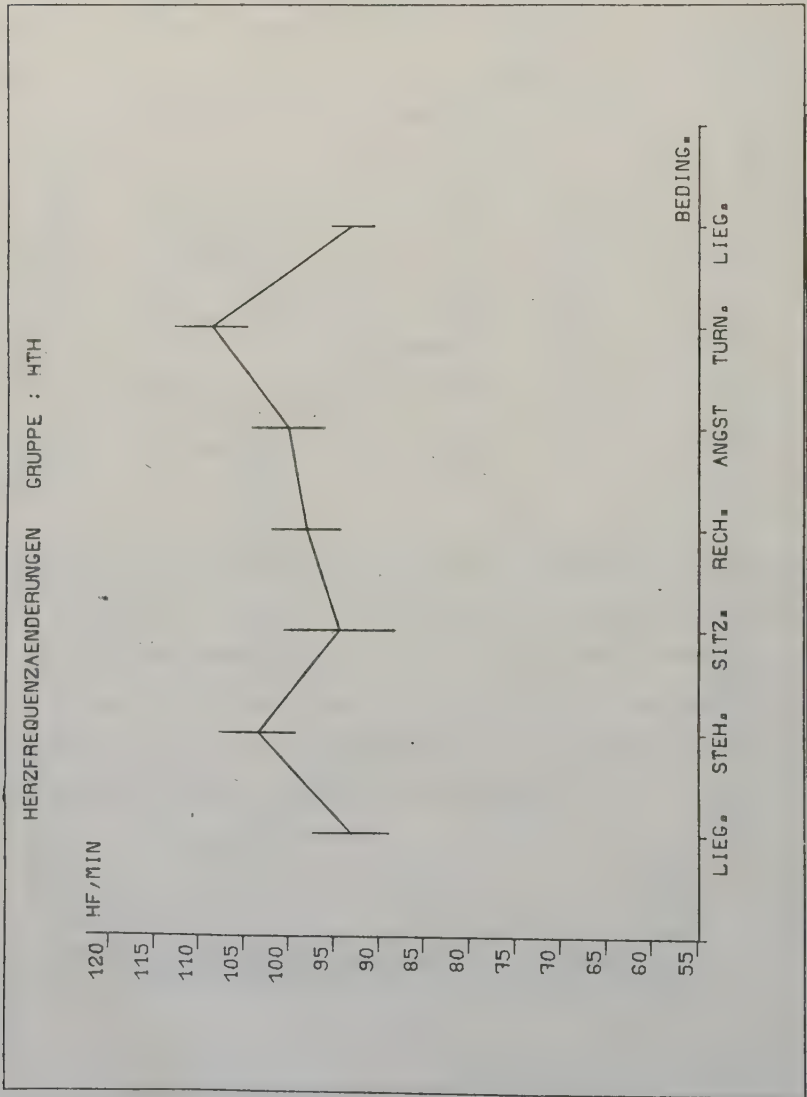
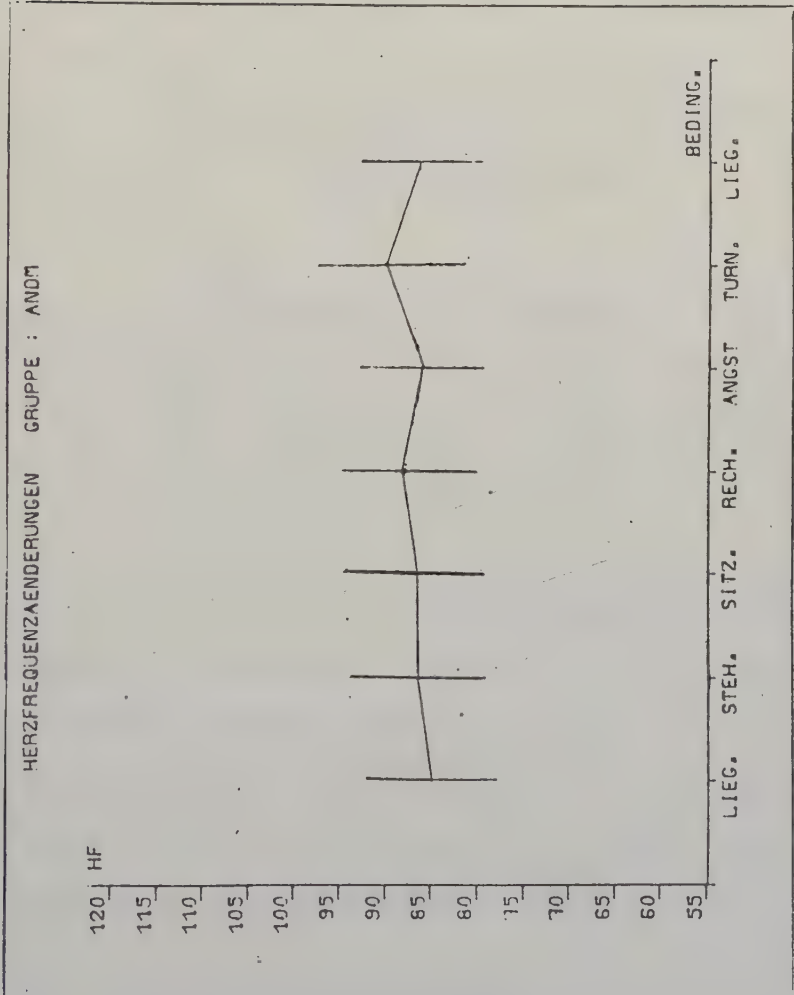


Abb.6 Herzfrequenzwerte unter kontrollierten Bedingungen:

Autonome Diabetesneuropathie (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)



Innerhalb der kontrollierten Untersuchungssituation wurde bei den ausgewählten Typ-I-Diabetikern und der Kontrollgruppe beim Übergang vom Liegen zum Stehen bezüglich Herzfrequenz (HF) und systolischem Blutdruck (BDS) die Testung der Orthostase-Reaktion durchgeführt:

Tab. 10: Unterschiede in der Orthostasereaktion
bei Kontrollgruppe (KG) und autonomer
Diabetesneuropathie (ANDM)

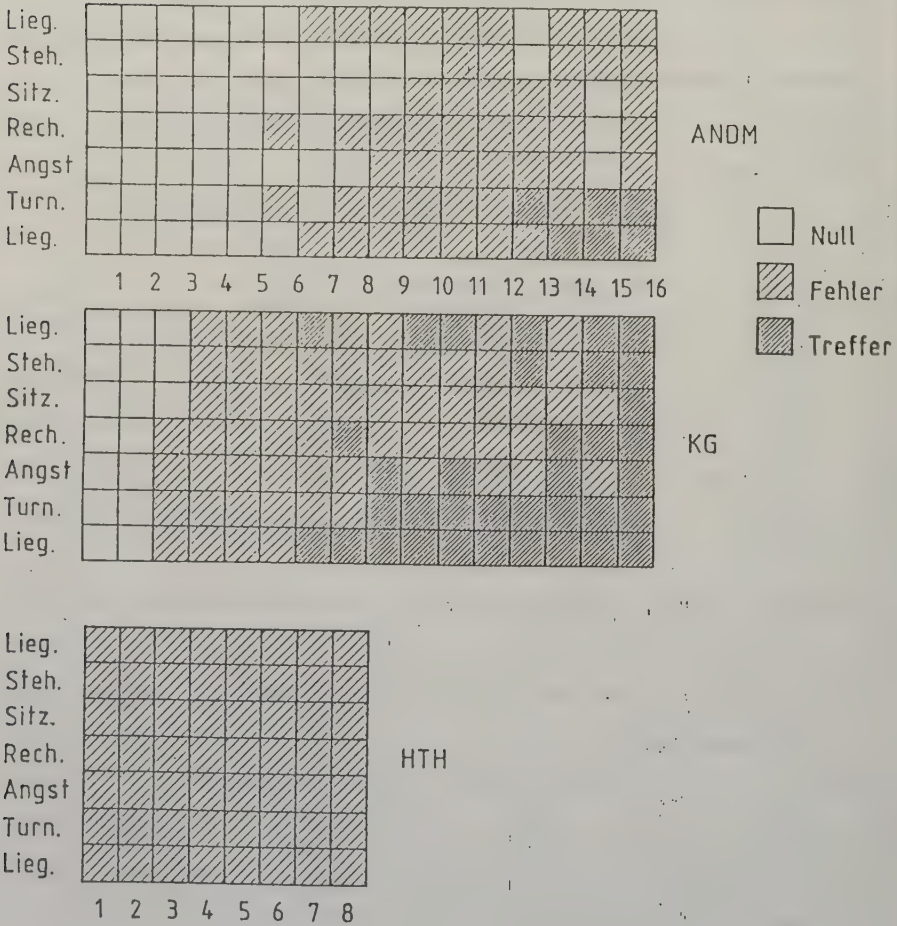
	KG		ANDM		
	MITTELWERT	SD.	MITTELWERT	SD.	SIGN.
HF/Liegen	74.20	11.4	89.00	12.6	p< 0.05
HF/Stehen	84.83	14.0	86.33	14.6	n.s.
BDS/Liegen	113.46	13.5	127.50	12.6	p< 0.01
BDS/Stehen	122.69	13.9	105.71	13.4	p< 0.005

Das Bild der autonomen Neuropathie zeigt sich hier in typischer Ausprägung: Bei Veränderung der Körperposition kommt es beim Gesunden in der Regel zu einem Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck. Bei Patienten mit autonomer Diabetesneuropathie bleibt der Herzfrequenzanstieg aus. Im Vergleich zum Gesunden zeigt sich ein paradoxes Blutdruckverhalten. Dieses Ergebnis zeigt, daß sich die Patienten vom Typ-I-Diabetes im Stadium der kombinierten parasymphatischen-symphatischen Läsion befinden.

Die Testung der Richtigkeit der Herzschlagwahrnehmung erfolgte nach dem unter 2.3. genannten Verfahren. In Abbildung 7 sind die Ergebnisse eines Vergleichs von objektiver und subjektiver Bestimmung der Herzfrequenz aufgetragen. Der jeweilige Prozentwert wurde als Null gewertet, wenn vom Probanden keine Angaben gemacht werden konnten. Als Fehler galt ein Prozentwert über 10 Prozent, als Treffer ein Wert kleiner oder gleich 10 Prozent Abweichung.

Abb. 7 Ergebnis der Herzschlagwahrnehmung

für Kontrollgruppe (KG), Hyperthyreose-Patienten (HTH)
und Patienten mit autonomer Diabetesneuropathie (ANDM)



Im Vergleich zu gesunden Kontrollen sind Patienten mit autonomer Diabetesneuropathie häufiger unfähig, ihren Herzschlag wahrzunehmen. In ungefähr 50% der Fälle konnten Diabetespatienten keinerlei Angaben zur Herzwahrnehmung machen. Die restlichen Angaben enthielten nahezu ausschließlich Fehler. Patienten mit Hyperthyreose konnten in keinem der Fälle exakte Angaben zur Herzrate machen. In allen Fällen schätzten sie den Herzschlag falsch ein. Bei gesunden Kontrollpersonen waren Fehler und Treffer in etwa gleich verteilt. Zwei Probanden machten keinerlei Angaben zur Herzwahrnehmung. Die Unterschiede in der Herzschlagwahrnehmung sind zwischen Kontrollpersonen und Hyperthyreose mit $p < 0.01$ und Patienten vom Typ-I-Diabetes mit $p < 0.000$ signifikant.

3. FELDSTUDIE

Im Anschluß an die Labortests wurde bei jedem Probanden über 24 Stunden ein ambulant Langzeit-EKG aufgezeichnet. Während eines Tag-Nacht-Zyklus war der Patient angehalten, jede von ihm subjektiv wahrgenommene Herzschlagveränderung direkt auf der Ereignisspur des tragbaren EKG-Gerätes (Medilog 2 EKG - Registriergerät, Oxford Instr.) zu markieren. Die Art der subjektiv wahrgenommenen Ereignisse mußte gesondert notiert werden als "Herz schlägt schneller" für Tachykardie, "Herz stolpert" für Extrasystolie, "Herz schlägt langsamer" für Bradykardie.

3.1. PROTOKOLL

Jeder Teilnehmer an der Untersuchung mußte in stündlichen Abständen während seines Wachzustands und im Anschluß an seine Schlafenszeit rückwirkend für jede Stunde die Anzahl und die Art der von ihm subjektiv bemerkten Herzschlagveränderungen protokollieren. Gleichzeitig mußten Angaben zur Körperposition und zum Schlaf-Wach-Zustand gemacht werden. Subjektive Skalenangaben zur Einschätzung von Aktivität, Angst und Anstrengung ergänzten die Angaben.

3.2. AUSWERTUNG

Aus den Langzeit-EKG Daten wurden mittels der Medilog-2 Auswerteeinheit (Oxford Instr.) für jede Versuchsperson über 24 Stunden minütliche Pulstrends ermittelt. Durch ein halbautomatisches Auswerteverfahren konnten die zweikanaligen Roh-EKGs ausgewertet werden. Folgende Kriterien wurden der Auswertung zugrundegelegt: Als Tachykardie wurde ein Herzfrequenzanstieg über 20% des Ausgangswertes innerhalb einer Minute gewertet, als Bradykardie war ein Absinken der Herzfrequenz um 20% innerhalb einer Minute definiert. Rhythmusstörungen wurden in einem halbautomatischen Verfahren unter visueller Kontrolle auf dem Bildschirm der Auswerteeinheit identifiziert und konnten zur genauen Klassifizierung auf EKG-Papier ausgeschrieben werden. Zur Beurteilung wurde der vorzeitige Einfall, die Deformierung und Verbreiterung des QRS-Komplexes und die kompensatorische Pause gewertet. Diese

Rhythmusstörungen konnten als ventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Extrasystolen, Bigeminus, 2:1 Extrasystolen, Salven, oder R auf T Zeichen analysiert und ausgewertet werden. Das Auftreten von Frequenzänderungen und Arrhythmien wurde zeitlich und nach der Art der Veränderung der Datenbank zugeführt. Die Markierungen der Probanden waren auf dem EKG-Registriergerät unter Echtzeitkodierung auf einer gesonderten Ereignisspur getriggert. Diese wurden ebenso wie die Protokolldaten dem Datenspeicher zugeführt. Jede objektive Veränderung wurde mit der subjektiven Angabe auf der Ereignisspur und dem Protokoll verglichen. Tachykardien, Bradykardien und ventrikuläre Extrasystolen wurden als erkannt gewertet, wenn innerhalb eines Zeitraums von einer Minute nach dem Ereignis eine Markierung erfolgte. Die ausgewählten Gruppen wurden hinsichtlich ihrer Häufigkeit von Arrhythmien miteinander verglichen. Die subjektive Wahrnehmung dieser kardialen Veränderungen wurde ebenso im Gruppenvergleich betrachtet.

3.3. ERGEBNISSE

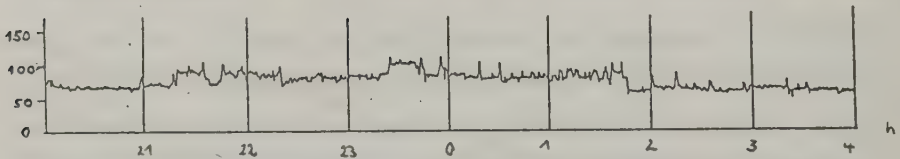
Die hochgerechneten Pulstrends sind als typische Bilder der untersuchten Gruppen exemplarisch dargestellt (Abb.8).

Auffällig ist die Frequenzerhöhung bei Hyperthyreose über die Norm, die auch im Schlafzustand persistiert. Die Variabilität der Herzfrequenz blieb erhalten. Bei Diabetesneuropathie ist die Variabilität der Herzaktion erheblich eingeschränkt. Auch hier ist eine Frequenzänderung im Wach-Schlafzyklus nicht mehr vorhanden. Beim Gesunden zeigt sich ein gegenüber Patientengruppen

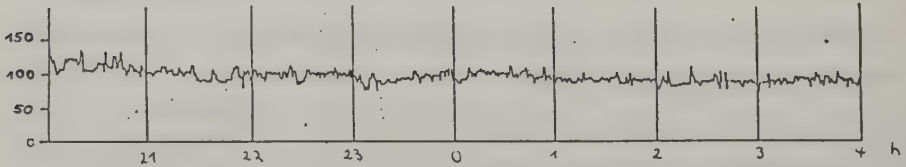
erniedrigter Ruhewert. Die Variationsbreite der Herzfrequenz ist uneingeschränkt vorhanden, der Übergang vom Wach- zum Schlafzustand ist deutlich erkennbar.

Abb. 8 Pulstrenddarstellung im 24-Std.-EKG (Ausschnitt)
bei Kontrollperson, Hyperthyreose und autonomer
Diabetesneuropathie

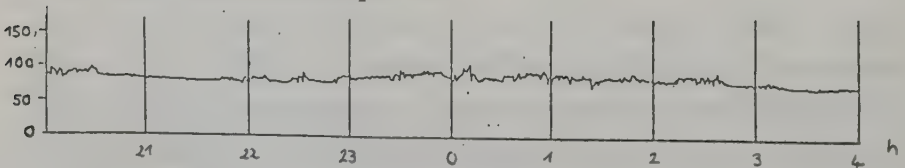
Kontrollperson



Hyperthyreose



Autonome Diabetesneuropathie



Bei den untersuchten Gruppen fanden sich im Tag-Nacht-Zyklus folgende Mittelwertsunterschiede in der Pulsfrequenz. Innerhalb der Langzeit-EKG-Aufzeichnung wurden die minütlichen Pulstrendwerte zu durchschnittlichen Herzfrequenzwerten für jede Stunde zusammengefaßt. Zur Standardisierung wurden innerhalb des Tag-Zyklus die Stunden gleicher Aktivität, Anstrengung und emotionaler Belastung einem Gruppenvergleich zugeführt. Innerhalb des Schlafzyklus wurden die Randstunden der Schlafenszeit unberücksichtigt gelassen. Für Wach- und Schlafzustand wurden die Mittelwerte für jeweils sechs Stunden einem Gruppenvergleich zugeführt.

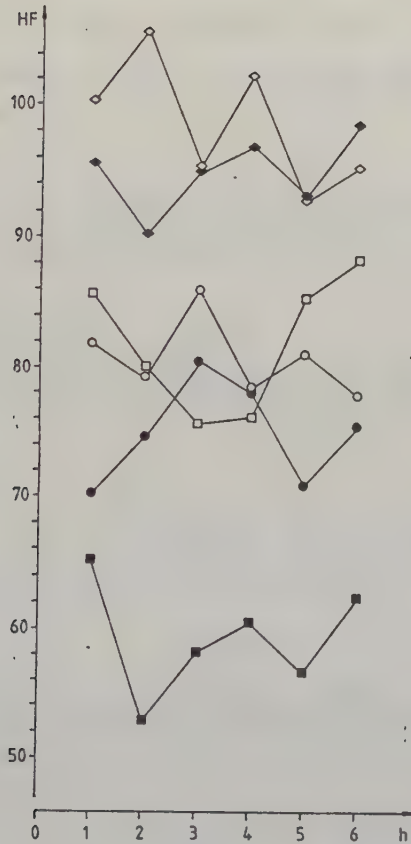
Tab.11a Gruppenunterschiede in der stündlich gemittelten Herzfrequenz im Wach- und Schlafzustand (6 Std.) für Kontrollgruppe (KG), Hyperthyreose (HTH) autonome Diabetesneuropathie (ANDM)

HERZFREQUENZMITTELWERTE			HERZFREQUENZMITTELWERTE		
WACHZUSTAND			SCHLAFZUSTAND		
KG	HTH	ANDM	KG	HTH	ANDM
85.6	102.0	81.8	65.2	95.5	70.2
80.0	105.6	79.2	65.8	90.2	74.6
75.5	95.2	86.0	58.0	95.0	80.5
76.0	102.0	78.4	60.4	96.8	78.0
85.2	92.8	81.0	56.5	93.2	70.8
88.2	95.4	77.8	62.4	98.6	75.4

Bei Signifikanzprüfung mit dem t-Test ergaben sich folgende Ergebnisse:

Die Herzfrequenzwerte der Kontrollgruppe unterscheiden mit $p < 0.001$ deutlich zwischen Wach- und Schlafzustand. Dabei kommt es zu einem ausgeprägten Absinken der Herzfrequenz im Schlaf (vgl. Abb.9). Die Herzfrequenzwerte der beiden Patientengruppen unterscheiden demgegenüber nicht signifikant zwischen Tag- und Nachtzyklus. Das Absinken der Herzfrequenz im Schlaf bleibt aus. Zwischen den Gruppen differieren die Herzfrequenzwerte im Nachtzyklus allerdings deutlich: Die Herzfrequenzwerte der Patienten mit Hyperthyreose sind mit $p < 0.000$ deutlich höher als die Werte der Kontrollgruppe. Die Herzfrequenzwerte der Patienten mit Diabetes sind mit $p < 0.002$ höher als die Werte der Kontrollpersonen. Im Tagzyklus unterscheiden sich nur die Patienten mit Hyperthyreose mit ihren erhöhten Frequenzwerten von der Kontrollgruppe ($p < 0.005$); Patienten vom Typ-I-Diabetes unterscheiden sich hier nicht von der Kontrollgruppe.

Abb. 9 Stündlich gemittelte Pulstrendwerte im Tag-Nacht-Zyklus als Gruppenvergleich für Kontrollgruppe (KG), Patienten mit Hyperthyreose (HTH) und Diabetesneuropathie (ANDM)

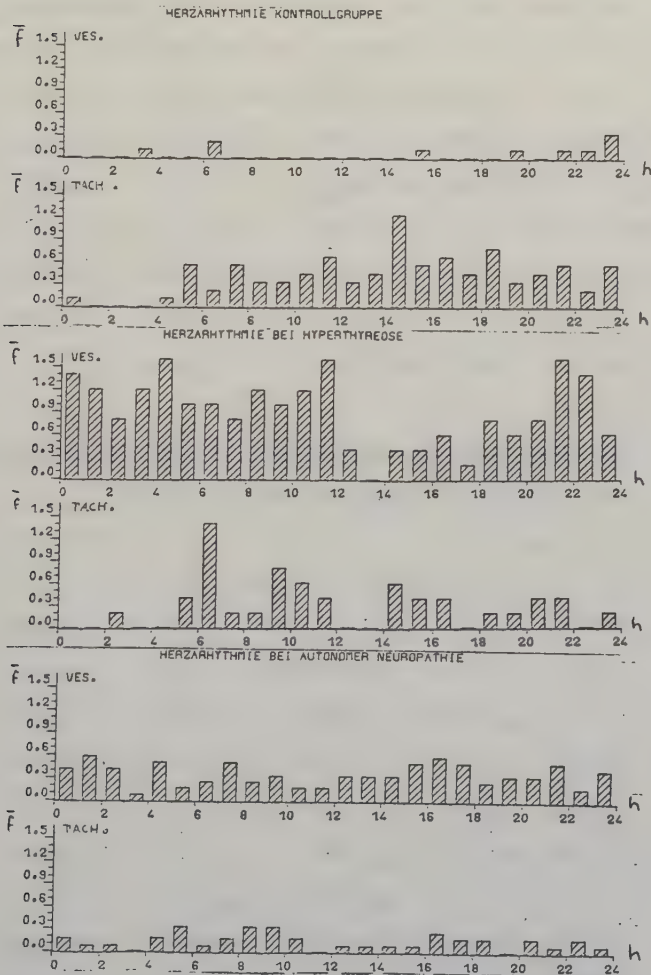


■ = KG Schlafphase ◆ = HTH Schlafphase ● = ANDM Schlafphase
 □ = KG Wachphase ◇ = HTH Wachphase ○ = ANDM Wachphase

Die Ergebnisse zur Herzschlagveränderung und deren Wahrnehmung stellen sich folgendermaßen dar:

Bei allen untersuchten Gruppen traten Herzschlagveränderungen und Rhythmusstörungen, allerdings in unterschiedlicher Häufigkeit auf (vgl. Abb. 10). Nach Maßgabe der Auswertungskriterien wurden keine Bradykardien registriert. Es wurden nur Tachykardien festgestellt. Ebenso wurden nur singuläre, monotope Extrasystolen beobachtet (Lown I). Ein höherer Schweregrad von Arrhythmien konnte bei diesen Gruppen nicht identifiziert werden. Tachykardien wurden am seltensten bei Diabetesneuropathie verzeichnet, was den Erwartungen der Studie entspricht. Ventrikuläre Extrasystolen traten am häufigsten bei Hyperthyreose auf.

Abb. 10 Häufigkeit von Tachykardien und ventrikulären Extrasystolen im 24-Std.-EKG bei gesunden Kontrollpersonen, Patienten mit Hyperthyreose und autonomer Diabetesneuropathie.



Diese Häufigkeitsverteilung wurde auf signifikante Unterschiede geprüft. In den nachfolgenden Tabellen (12, 13, 14) sind die Mittelwerte von Tachykardien (TACHY) und ventrikulären Extrasystolen (VES) aufgelistet. Die Ereignishäufigkeit (SIGNALS) und die Markierungen (MARK) der Probanden wurden ebenso auf signifikante Unterschiede hin geprüft. Als Treffer (HIT) war definiert worden, wenn eine Herzschlagveränderung richtig erkannt wurde. Als Versäumnis (MISS) war definiert worden, wenn eine objektiv vorhandene Herzschlagveränderung nicht erkannt wurde. Als Fehlwahrnehmung (FA) war definiert worden, wenn eine subjektive Markierung erfolgt war, ohne daß tatsächlich eine Herzschlagveränderung vorlag. In einem vergleichenden Verfahren sind objektive und subjektive Daten gegenübergestellt:

Tab. 12: Unterschiede im Langzeit-EKG bei Kontrollgruppe (KG) und Patienten mit Hyperthyreose (HTH)

	KG		HTH		SIGN.
	MITTEL- WERT	SD.	MITTEL- WERT	SD.	
VES	1.14	0.58	21.8	1.9	$p < 0.001$
TACHY	11.35	1.7	7.0	2.4	$p < 0.05$
MARK	3.78	2.1	1.0	1.0	n.s.
SIGN	11.75	1.3	34.0	0.11	$p < 0.001$
HIT	1.25	0.25	3.0	0.11	$p < 0.05$
MISS	10.50	1.1	31.0	0.20	$p < 0.001$
FA	5.37	2.2	2.0	0.11	n.s.

Tab. 13: Unterschiede im Langzeit-EKG bei Kontrollgruppe (KG) und Patienten mit autonomer Diabetesneuropathie (ANDM)

	KG		ANDM		SIGN.
	MITTEL-	SD.	MITTEL-	SD.	
	WERT		WERT		
VES	1.14	0.58	8.41	4.88	n.s.
TACHY	11.35	1.7	3.33	0.74	p< 0.000
MARK	3.78	2.1	0.16	0.11	n.s.
SIGN	11.75	1.3	2.50	0.50	p< 0.01
HIT	1.25	0.25	0.00	0.00	p< 0.05
MISS	10.50	1.1	0.70	0.50	p< 0.01
FA	5.37	2.2	1.00	0.00	n.s.

Tab. 14: Unterschiede im Langzeit-EKG bei Hyperthyreose (HTH) und autonomer Diabetesneuropathie (ANDM)

	HTH		ANDM		SIGN.
	MITTEL-	SD.	MITTEL-	SD.	
	WERT		WERT		
VES	21.8	1.9	8.41	4.88	n.s.
TACHY	7.0	2.4	3.33	0.74	n.s.
MARK	1.0	1.0	0.16	0.11	n.s.
SIGN	34.0	0.00	2.50	0.50	p< 0.01
HIT	3.0	0.00	0.00	0.00	n.s.
MISS	31.0	0.00	0.70	0.50	p< 0.01
FA	2.0	0.11	1.00	0.00	n.s.

Wie in Tab.12,13,und 14 ersichtlich ergeben sich folgende statistischen Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz ventrikulärer Extrasystolie (VES) bzw. Tachykardie (TACHY):

Die Patientengruppen unterscheiden sich in der Anzahl der Tachykardien signifikant voneinander und von der Kontrollgruppe. Patienten mit Hyperthyreose unterscheiden sich auch in der Häufigkeit ventrikulärer Extrasystolie signifikant von Gesunden. Gesunde Kontrollpersonen können im Unterschied zu beiden Patientengruppen signifikant mehr Herzschlagveränderungen wahrnehmen. Der Anteil von übersehenen Herzrhythmusstörungen ist dabei deutlich geringer als bei den beiden anderen Gruppen .

Die Anzahl irrtümlicher Markierungen unterscheidet die Gruppen nicht voneinander.

Patienten mit Hyperthyreose und Patienten mit autonomer Diabetesneuropathie unterscheiden sich nicht in der Anzahl der Markierungen und in der Trefferrate. Bei Patienten mit Hyperthyreose ist die Anzahl der Tachykardien im 24-Std.-EKG gegenüber den anderen Gruppen deutlich erhöht, was für eine erhöhte Reagibilität der Herzfrequenz spricht. Durch die größere Zahl von Herzschlagveränderungen hätten die Patienten mit Hyperthyreose häufiger als andere Probanden, die Möglichkeit zur zutreffenden Wahrnehmung. Diese Möglichkeit können nicht genutzt werden, was sich durch die signifikant erhöhten Fehler (MISS) bei niedriger Markierung bestätigen läßt.

Die nachfolgenden Schaubilder zeigen die Trefferquote in Prozent der Tachykardien und der ventrikulären Extrasystolen (Abb.11).

Abb.11a Trefferquote für Tachykardien bei Kontrollpersonen (KG) autonomer Diabetesneuropathie (ANDM) und Patienten mit Hyperthyreose (HTH) in Prozent der objektiv registrierten Häufigkeit:

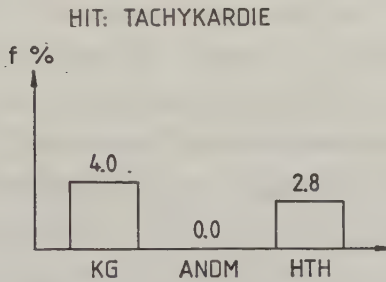
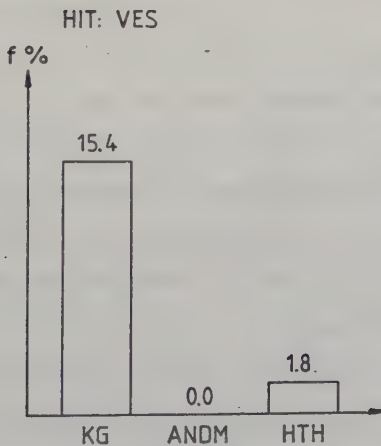


Abb. 9b Trefferquote für ventrikuläre Extrasystolen bei gesunden Kontrollpersonen (KG), autonomer Diabetesneuropathie (ANDM) und Patienten mit Hyperthyreose (HTH) in Prozent der objektiven Extrasystolen (VES)



Es zeigt sich, daß die Patientengruppen weder Tachykardien noch ventrikuläre Extrasystolen gut wahrnehmen können. Gesunde Kontrollpersonen können ventrikuläre Extrasystolen deutlich besser wahrnehmen als die Patienten. Hier sind die Unterschiede signifikant. Ventrikuläre Extrasystolen werden von Gesunden als pathologische Ereignisse der Herzaktion leichter identifiziert als Tachykardien. Bei den Patientengruppen traten Tachykardien und ventrikuläre Extrasystolen auf, sodaß die Richtigkeit der Herzwahrnehmung bei den drei Gruppen geprüft werden konnte.

4. DISKUSSION

Obwohl die Funktionstörung der autonomen Neuropathie bei Diabetes mellitus sich besonders häufig am kardialen Nervensystem manifestiert (13, 37, 145, 163), gibt es kaum systematische EKG-Untersuchungen (49, 55). Auch bei Patienten mit Hyperthyreose gibt es nahezu keine kontrollierten EKG-Studien (1, 83), obwohl auch hier die kardialen Symptome meist im Vordergrund der Diagnose stehen (79, 82). Innerhalb der Psychophysiologie ist das Herz-Kreislaufsystem zwar ein bevorzugter Forschungsbereich (28, 31, 159), dennoch bestehen bis heute nur punktuelle Verknüpfungen zwischen klinischen und psychophysiologischen Problemstellungen. Die meisten Untersuchungen am Herz-Kreislaufsystem wurden bisher an gesunden Probanden durchgeführt (9, 38, 112, 131). Erst in neuerer Zeit gibt es einige Beispiele für die Möglichkeiten psychophysiologischer Methodik bei kardiovaskulären Erkrankungen (85, 162).

Durch die Zusammenarbeit mit der Forschergruppe Diabetes des Akademischen Lehrkrankenhauses München Schwabing und der Neurologischen Poliklinik des Max-Planck-Institutes war es erstmals möglich einen systematischen Untersuchungsansatz zur Erfassung objektiver und subjektiver kardiovaskulärer Veränderungen bei endokrinen Patientengruppen zu entwickeln.

Gerade an Patienten mit autonomen Regulationsstörungen kann nämlich Aufklärung über die Funktion des autonomen Nervensystems bei der Perzeption viszeraler Reize gewonnen werden. Die Beteiligung des autonomen Nervensystems an der viszeralen Wahrnehmung steht im Bereich der Viszerozeptionsforschung im Mittelpunkt der

Diskussion (28, 149, 181). Die bisherigen Untersuchungen zu dieser Problematik bedienten sich ausschließlich gesunder Probanden. Darüberhinaus beschränkten sich bisherige Untersuchungen auf die Erfassung laborsituativer Komponenten (9, 28, 38, 121, 150). Da die im Labor an Gesunden gewonnenen Erkenntnisse nicht ohne weiteres auf klinische Patientengruppen und deren Belastungen im Alltag übertragbar sind, wurden in der vorliegenden Studie erstmals Patienten mit autonomen Regulationstörungen unter kontrollierten Bedingungen (Laborsituation) und unter klinischen Alltagsbedingungen (Feldstudie) zur Viszerozeption untersucht. Gerade durch die Verfügbarkeit moderner Biosignallangzeitaufzeichnungen ist es neuerdings möglich geworden, Patienten schonend und nichtinvasiv über einen längeren Zeitraum zu beobachten. Diese Langzeituntersuchungen können spontane Störungen der Herzaktion aufzeigen, wurden bislang aber zur Diagnostik kaum herangezogen (55, 83).

Für die vorliegende Studie wurden Patienten mit autonomer Neuropathie bzw. Hyperthyreose ausgewählt. Patienten mit autonomer Diabetesneuropathie repräsentierten dabei das Modell autonomer Deafferentierung und Tonusreduktion. Demgegenüber stellten die Patienten mit Hyperthyreose ein Modell sympathischer Tonuserhöhung dar; gesunde Kontrollpersonen vervollständigten die untersuchten Gruppen. Ziel der kontrollierten Untersuchungssituation war es, einen ersten Einblick in physiologische Unterschiede am Herz-Kreislaufsystem zu finden, die sich durch die zugrundeliegende Erkrankung erklären lassen.

So konnten innerhalb der kontrollierten Untersuchungssituation deutliche Unterschiede in der Herzaktion bei den genannten

Gruppen festgestellt werden. Bei Patienten mit Hyperthyreose fand sich gegenüber Kontrollen in allen Bedingungen eine signifikant höhere mittlere Herzfrequenz (mindestens $p < 0.01$). Der Unterschied war am deutlichsten in den Phasen der Entspannung ($p < 0.001$) (Tab.9). Allerdings veränderte sich die durchschnittliche Herzfrequenz in Abhängigkeit von den vom Untersucher vorgegebenen Bedingungen im gleichen Maße und in der gleichen Richtung (Abb.3,4). Dieser Befund spricht für eine uneingeschränkte Reagibilität der Herzfrequenz bei Hyperthyreose. Dies steht in Einklang zu Forschungsergebnissen, die bei bestehender Hyperthyreose eine tachykarde Reaktion auf erhöhtem Frequenzniveau nach ergometrischer Belastung fanden (27, 172). Dieses Ergebnis unter kontrollierten Bedingungen fand seine Entsprechung im Langzeit-EKG. Hier wurde gegenüber Gesunden eine signifikant höhere durchschnittliche Häufigkeit von Arrhythmien ($p < 0.001$). Dies bedeutet, daß Patienten mit Hyperthyreose stärker als Gesunde zu Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Extrasystolen) neigen. Patienten mit Hyperthyreose können trotz ihres ohnehin chronisch erhöhten Frequenzniveaus mit Tachykardien reagieren, allerdings in verminderter Häufigkeit. Innerhalb von 24 Stunden treten durchschnittlich siebenmal Tachykardien bei Patienten mit Hyperthyreose gegenüber elf Tachykardien bei gesunden Probanden. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit der Literatur. In einem Test zur körperlichen Belastung war gezeigt worden, daß die kardiale Leistung in Ruhe mit der kardialen Leistung euthyreoter Patienten vergleichbar ist. Erst unter Belastung sind die Leistung und ventrikuläre Reserven des Her-

zens schneller erschöpft (81). Durch das deutlich erhöhte Grundfrequenzniveau ist das Ausmaß kardialer Akzeleration vermindert. Der tachykarde Frequenzanstieg über 20% des Ausgangswertes tritt seltener auf. Die Reagibilität der Herzaktion schlägt sich vermutlich eher in der erhöhten Häufigkeit monotoner ventrikulärer Extrasystolen nieder. Diese Patienten weisen aber ebenso wie die beiden anderen Gruppen sonst keine schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen auf (wie polytope VES, Couplets oder Salven), was auch für eine Induktion der ventrikulären Extrasystolen durch Labilisierung der autonomen Balance spricht (12, 103).

Die kardiale Wahrnehmung der Patienten mit Hyperthyreose war durch die gegenüber den anderen Gruppen erhöhte Anzahl wahrnehmbarer Ereignisse - ventrikuläre Extrasystolen vermehrt gegenüber den beiden anderen Gruppen, Tachykardien vermehrt gegenüber Diabetespatienten - begünstigt. Dennoch konnten Patienten mit Hyperthyreose trotz erhöhter Chance nahezu keine Herzfrequenzänderung oder Rhythmusstörung identifizieren. Es gab hinsichtlich der Markierungen keinen Unterschied zur Kontrollgruppe und zu den Diabetespatienten. Deutlich unterschieden sich die Patienten in der Ereignishäufigkeit von den Kontrollen ($p < 0.001$) und von den Diabetespatienten ($p < 0.01$). Ebenso unterschieden sie sich in der Zahl der Versäumnisse von beiden Gruppen (Kontrollgruppe $p < 0.001$, Autonome Diabetesneuropathie $p < 0.01$) und von der Kontrollgruppe in der Zahl der korrekten Wahrnehmungen ($p < 0.05$). Dabei scheint die persistierende sympathische Tonuserhöhung die kardiale Wahrnehmung zu erschweren,

macht sie aber nicht prinzipiell unmöglich. Diese Annahme konnten die Ergebnisse zur Herzwahrnehmung bestätigen. Patienten mit Hyperthyreose konnten in keiner der ihnen vorgegebenen Möglichkeiten ihren Herzschlag richtig zählen. Damit unterscheiden sich die Patienten deutlich ($p < 0.000$) von den beiden anderen Gruppen. In den Fragebogendaten gaben Patienten mit Hyperthyreose gegenüber Normalpersonen deutlich mehr körperliche Beschwerden ($p < 0.005$) und höhere Werte im aktuellen und habituellen Angstmaß an ($p < 0.000$). Der Zustand der Hyperthyreose zeigt sich demzufolge als vegetative Übererregung, die dem Zustand der psychosomatischen Übererregung nahek kommt (57, 161).

Innerhalb der kontrollierten Untersuchungssituation wurde bei gesunden Probanden und den ausgewählten Diabetespatienten beim Übergang vom Liegen zum Stehen die Testung der Orthostase-Reaktion durchgeführt. Beim Gesunden äußerte sich die Orthostase-Reaktion in einem deutlichen Anstieg der Herzfrequenz und einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks. Bei Patienten mit autonomer Diabetesneuropathie kam es typischerweise zu einem deutliche systolische Blutdruckabfall mit fehlender Herzfrequenzreaktion. Die Unterschiede sind zwischen Kontrollgruppe und autonomer Diabetesneuropathie für Herzfrequenz ($p < 0.001$) und systolischem Blutdruck ($p < 0.005$) signifikant. Dieser Befund zeigt, daß bei den ausgewählten Patientengruppen nicht nur das Stadium der vagalen Frühläsion mit isolierter Störung der respiratorischen Sinusarrhythmie vorliegt (4, 21, 106, 123, 137), sondern das Stadium der kombinierten parasympathisch-sympathischen Läsion (53, 68, 124). Unter kontrollierten Bedingungen haben sich die

Herzfrequenzwerte bei autonomer Diabetesneuropathie durch Veränderung der Körperposition, mentaler und körperlicher Belastung kaum beeinflussen lassen. Diabetespatienten unterscheiden sich durch den Verlust der Herzfrequenzadaptation deutlich von den Kontrollpersonen. Bei Wechsel der Körperposition vom Stehen zum Liegen unterscheiden sich die beiden Gruppen signifikant voneinander (Liegen $p < 0.001$, Stehen $p < 0.001$). Auch in den Bedingungen mentaler und körperlicher Belastung gibt es deutliche Unterschiede in der Veränderung der Herzfrequenz gegenüber der vorhergehenden Bedingung (Rechnen $p < 0.01$, Angstinduktion $p < 0.000$, Turnen $p < 0.000$).

Diese mangelnde Anpassung der Herzfrequenz an äußere Einflüsse findet ihre Entsprechung in der ambulanten Feldstudie. Bei den untersuchten Diabetikern traten innerhalb von 24 Stunden signifikant weniger Tachykardien auf als bei Gesunden ($p < 0.000$). Ventrikuläre Extrasystolen treten nur sporadisch in etwa gleichen Häufigkeiten wie beim Gesunden auf. Im Gegensatz zum Gesunden können Patienten mit Diabetes diese Ereignisse aber nicht identifizieren ($p < 0.05$).

Dieser Befund deutet eine Einschränkung der kardialen Wahrnehmung an. Die Ergebnisse im Herzwahrnehmungstest sind hier deutlicher: Patienten mit autonomer Diabetesneuropathie sind in der Hälfte der vorgegebenen Möglichkeiten unfähig ihren Herzschlag überhaupt wahrzunehmen. Diese Ergebnisse aus Langzeit-EKG und dem Wahrnehmungstest können die Hypothese bestätigen, daß bei autonomer Deafferentierung die Reaktion der Herzfrequenz auf äußere Einflüsse ebenso eingeschränkt ist wie die subjektive Wahrnehmung der Herzaktion.

Auch Patienten mit Diabetes unterscheiden sich in den Fragebogendaten deutlich von Gesunden. In allen vorgegebenen Skalen weisen die Diabetespatienten höhere Testwerte auf. Diese Fragebogendaten weisen bei beiden endokrinen Gruppen auf eine grundsätzliche Bereitschaft und Fähigkeit zur Interospektion hin. Obwohl die Patientengruppen differenziert über körperliche Beschwerden und emotionale Zustände berichten, fand sich gegenüber gesunden Normalpersonen bei kontrollierter Testung der viszeralen Wahrnehmung eine gestörte Fähigkeit zur Interospektion. Bei Patienten mit autonomer Deafferentierung bei Diabetes zeigt sich eine bis zur Unfähigkeit beeinträchtigte Herzschlagwahrnehmung. Patienten mit sympathischer Tonussteigerung tendieren trotz vermehrter Häufigkeit von Herzschlagveränderungen dazu, ihren Herzschlag fehlzuschätzen.

Die vorliegende Studie konnte die Möglichkeiten psychophysiologischer Methodik einer Langzeituntersuchung bei Patienten mit Diabetes und Hyperthyreose untersuchen und so erste Ergebnisse zu kardialen Veränderungen und deren subjektive Wahrnehmbarkeit liefern.

Vermutlich sind vorwiegend vagale Afferenzen an der Viscerozeption beteiligt. Die Befunde bei Hyperthyreose lassen sich dabei als interferierende Wirkung des Sympathikus interpretieren. Die Befunde bei autonomer Diabetesneuropathie zeigen, daß bei gesicherter vagaler Deafferentierung Herzwahrnehmung kaum mehr möglich ist. Darüber hinaus spielen bei körperlicher Wahrnehmung aber auch emotionale und kognitive Faktoren eine nicht zu vernachlässigende Rolle .

5. ZUSAMMENFASSUNG

Über Herzschlag- und Rhythmusveränderung und deren subjektive Wahrnehmung ist bisher nur wenig bekannt. Autonome Regulationsstörungen, wie sie kardiale Diabetesneuropathie und Hyperthyreose darstellen, können jedoch als natürliches Modell viszeraler Afferenzen dienen. Die Auswirkungen dieser Regulationsstörungen bei autonomer Deafferentierung bei Patienten mit Typ-I-Diabetes und bei sympathikaler Tonuserhöhung bei Hyperthyreose auf Herzschlag und Herzrhythmus sind ebenfalls nur unzureichend bekannt. Eine Beteiligung des autonomen Nervensystems an der kardialen Wahrnehmung steht in der Diskussion der Wahrnehmungsforschung, wurde aber bisher nicht an natürlichen Modellen untersucht.

Untersucht wurden insgesamt 40 Probanden. Davon waren 16 Probanden Typ-I-Diabetiker mit Symptomen und Befunden der autonomen Neuropathie. 8 Probanden waren Patienten mit Hyperthyreose. 16 Probanden waren gesunde Kontrollpersonen. Alle Probanden nahmen an einer Untersuchung zur Herzschlag- und Arrhythmiewahrnehmung teil.

Bei der Testung der Orthostase-Reaktion ließ sich zeigen, daß sich die Patienten mit Diabetes mellitus im Stadium der kombinierten autonomen Läsion befanden, da neben der Herzfrequenzreaktion auch die Blutdruckreaktion, d.h. auch der Sympathikus von der Störung betroffen war. In typischer Weise blieb bei Positionsänderung der Herzfrequenzanstieg aus. Im Gegensatz zu den anderen Probanden zeigte sich ein deutlicher Abfall des systolischen Blutdrucks (Mittel $x=12\text{mmHg} \pm 6\text{sd}$). Unter kontrollierten

Bedingungen wurden darüberhinaus Herzschlagreaktion und Herzschlagwahrnehmung untersucht. Bei kontinuierlicher EKG-Registrierung zeigte sich, daß bei Patienten mit autonomer Diabetesneuropathie eine eingeschränkte Adaptation der Herzfrequenz (bei konstantem Niveau) auf äußere Einflüsse vorliegt. Gegenüber gesunden Kontrollpersonen waren diese Patienten in erhöhtem Maß unfähig, ihren Herzschlag wahrzunehmen. Dies ließ sich auch durch Veränderung der äußeren Bedingungen (z.B. Positionsänderung, körperliche Belastung) nicht erreichen. Bei Patienten mit Hyperthyreose zeigte sich eine verstärkte Reagibilität der Herzfrequenz bei erhöhter Grundfrequenz. Gegenüber gesunden Kontrollpersonen war es Patienten mit Hyperthyreose erschwert, ihre Herzschlagzahl genau zu benennen. Dies ließ sich auch durch Veränderung der Bedingungen nicht erleichtern. Gesunde Kontrollpersonen zeigten eine Adaptation der Herzfrequenz auf äußere Einflüsse bei niedriger Ausgangsfrequenz und konnten ihren Herzschlag besser wahrnehmen als die Patientengruppen.

In einer ambulanten EKG-Registrierung, über 24 Stunden, an der ebenfalls alle Probanden teilnahmen, wurden Veränderungen des Herzschlags und Rhythmusstörungen erfaßt. Dabei waren die Probanden angehalten, jede von ihnen bemerkte kardiale Veränderung zu registrieren. Patienten mit autonomer Diabetesneuropathie konnten weder auftretende Tachykardien noch ventrikuläre Extrasystolen wahrnehmen, wobei die Häufigkeit von Tachykardien gegenüber Kontrollpersonen vermindert, die Häufigkeit von Extrasystolen in etwa gleich war. Patienten mit Hyperthyreose konnten trotz erhöhter Häufigkeit Tachykardien und Extrasystolen nicht gut wahrnehmen.

Diese ersten Ergebnisse zur kardialen Wahrnehmung an unterschiedlichen Patientengruppen sprechen für eine Beteiligung des autonomen Nervensystems am viszeralen Wahrnehmungsprozeß.

Literatur

1. Abadie E, Leclercq JF, Fisch A, Babalis D, Blanche PM, Passa P, Coumel P (1985). Pathogenie de la tachycardie de l'hyperthyroidie. Presse Med 14, 197-199.
2. Addicks K (1982). Zur Innervation des Herzens. In: Brisse B, Bender F (Hrsg) Autonome Innervation des Herzens. Steinkopff, Darmstadt, 3-13.
3. Aisch W, Kaiser WD, Panzram G (1980). Regulationsstörungen von Blutdruck und Herzfrequenz als Ausdruck der autonomen Neuropathie beim Diabetes mellitus. Z Gesamte Inn Med, 36, 247-251.
4. Aisch W, Zwiener U, Tiedt N, Kaiser WD, Panzram G (1984). Spontanrhythmen des Herz-Kreislauf-Systems bei autonomer diabetischer Neuropathie. Psychiatr Neurol Med Psychol, 36, 26-31.
5. Airaksinen KE, Neminen PJ, Pintaaho HJ, Talkunen JT (1986). Standard EKG: A Useful Screening Method for Diabetic Autonomic Neuropathy. Diabetes Care 9, 103-104.
6. Almog C, Pik A (1978). Acute myocardial infarction as a complication of diabetic neuropathy. JAMA, 239, 2782.

7. Andersson K, Eneroth P (1985). The effects of acute and chronic treatment with triiodothyronine and thyroxine on the hypothalamic and telencephalic catecholamine nerve terminal systems of the hypophysectomized male rat. Chronic treatment modulates catecholamine utilization in discrete catecholamine nerve terminal systems. *Neuroendocrinology* 40, 398-408.
8. Arabian JM, Furedy JJ (1983). Individual differences in imagery ability and Pavlovian heart rate decelerative conditioning. *Psychophysiology*, 20, 325-331.
9. Ashton R, Hodgson G (1979). Sensitivity to heart rate: A Psychophysical Study. *Psychophysiology*, 16, 463-467.
10. Bakth S, Arena J, Lee W, Torres R, Haider B, Patel BC, Lyons MM, Regan TJ (1986). Arrhythmia susceptibility and myocardial composition in diabetes. Influence of physical conditioning. *J Clin Invest* 77, 382-395.
11. Baldwa VS, Ewing DJ (1977). Heart rate response to Valsalva manoeuvre reproducibility in normals, and relation to variation in resting heart rate in diabetics. *Br Heart J*, 39, 641-644.
12. Bethge KP (1982). *Langzeit-Elektrokardiografie*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York.

13. Bannister R (1983). Autonomic Failure. Oxford University Press, Oxford New York Toronto, 17-35.
14. Bellavere F, Bosello G, Fedele D, Cardone C, Ferri M (1983). Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. Brit Med J, 287, 61.
15. Bellavere F, Ewing DJ (1982). Autonomic control of the immediate heart rate response to lying down. Clin Sic, 62, 57-64.
16. Bellavere F, Ferri M, Cardone C, Guarini L, Bosello G, Fedele D (1984). Analysis of QT versus RR ECG interval variations in diabetic patients shows a longer QT period in subjects with autonomic neuropathy. Diabetologia, 27, 255.
17. Bennett T, Farquhar IK, Hosking DJ, Hampton JR (1978). Assessment of methods for estimating autonomic nervous control of the heart in patients with diabetes mellitus. Diabetes, 27, 1167-1174.
18. Bennett T, Hosking DJ, Hampton JR (1980). Cardiovascular responses to graded reductions of central blood volume in normal subjects and in patients with diabetes mellitus. Clin Sci, 58, 193-200.
19. Berglund B, Wajngot A, Freyschuß U, Milentievic G, Efendic S (1980). Cardiovascular reflexes in short-term diabetics

with normal physical working capacity. Scand J Clin Lab Invest, 40, 749-753.

20. Bernardi L, Calciati S, Battistin I, Gratarola A, Finardi G, Fratino P (1984). Early diagnosis of diabetic cardiac autonomic damage by on-line computer analysis of heart rate-respiration relationship: preliminary study. Diabetologia, 27, 256 A.
21. Beylot M, Haro M, Orgiazzi J, Noel G (1983). Abnormalities of heart rate and arterial blood pressure regulation in diabetes mellitus. Diab Metab, 9, 204-211.
22. Bilezikian JP, Loeb JN (1983). The influence of hyperthyroidism on alpha- and beta-adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. Endocr Rev 4, 378-388.
23. Blum I, Barkan A, Kuritzky A, Doron M, Karp M (1980). Cardiac denervation and other multisystem manifestations caused by isolated autonomic neuropathy in a young diabetic patient. Am J Med Sci, 280, 87-93.
24. Boesen F, Andersen EB, Kanstrup IL, Hesse B, Christensen NJ (1982). Treatment of diabetic orthostatic hypotension with pindolol. Acta Neurol Scand, 66, 386-391.
25. Borchard F (1982). Pathologische Anatomie der autonomen Herznerven und des Erregungsleitungssystems. In: Autonome

Innervation des Herzens (Hrsg. Brisse B, Bender F). Steinkopff, Darmstadt, 15-24.

26. Borkovec TD, O'Brien AT (1977). Relation of autonomic perception and its manipulation to the maintenance and reduction of fear. J abnorm Psychol, 86, 163-171.
27. Brandt CM, Drui S, Fincker JL (1985). Mechanocardiography in evaluation of left ventricular function. Relevance of combined study of apex cardiogram and systolic time intervals in diagnosis of cardiomyopathies. Adv Cardiol 32, 142-151.
28. Brener J (1977). Visceral Perception. Plenum Press, New York, 235-259.
29. Bristow MR, Ginsberg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sagemen WS, Lurie K, Billingham ME, Harrison DC, Stinson EB (1982). Decreased catecholamine sensitivity and B- adrenergic receptor density in failing human hearts. New Eng J Med, 307, 205-211.
30. Burman KD, Ferguson EW, Djuh YY, Wartofsky L, Latham K (1985). Beta receptors in peripheral mononuclear cells increase acutely during exercise. Acta Endocrinol 109, 563-568.

31. Cacioppo JT, Petty R.E. (1982). Perspectives in cardiovascular psychophysiology. Guilford Press, New York London, 151-188.
32. Campbell IW, Ewing DJ, Clarke BF (1976). Therapeutic experience with fludrocortisone in diabetic postural hypotension. Br Med J, 1, 872-874.
33. Campbell IW, Ewing DJ, Clarke BF (1978). Painful myocardial infarction in severe diabetic autonomic neuropathy. Acta Diabetol Lat, 15, 201-204.
34. Chizzonite RA, Everett AW, Prior G, Zak R (1984). Comparison of myosin heavy chains in atria and ventricles from hyperthyroid, hypothyroid, and euthyroid rabbits. J Biol Chem 259, 64-71.
35. Clarke BF, Ewing DJ (1982). Resting heart rate and diabetic autonomic neuropathy. NY State J Med, 82, 908-913.
36. Clarke BF, Ewing DJ (1982). Cardiovascular reflex tests; in the natural history of diabetic autonomic neuropathy. NY State J Med, 82, 903-908.
37. Clarke BF, Ewing DJ, Campbell IW (1979). Diabetic autonomic neuropathy. Diabetologia, 17, 195-212.

38. Clemens WJ (1984). Temporal arrangement of signals in heartbeat discrimination procedures. *Psychophysiology*, 21, 187-190.
39. Clozel JP, Danchin N, Genton P, Thomas JL, Cherrier F (1984). Effects of propranolol and of verapamil on heart rate and blood pressure in hyperthyroidism. *Clin Pharmacol Ther* 36, 64-69.
40. Conen D, Erne P, Berger W, Bertel O (1985). Blunted alpha- and beta-adrenoreceptor responsiveness and sympatho-adrenal defect in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* (submitted).
41. Daniels FS, Landers DM, Hatfield BD (1983). The effects of autonomic perception and physiological reactivity on performance of a self-paced motor skill. *Psychophysiology*, 20.
42. Das DK, Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay S, Neogi A (1984). Thyroid hormone regulation of beta-adrenergic receptors and catecholamine sensitive adenylate cyclase in foetal heart. *Acta Endocrinol* 106, 569-576.
43. Drischel H v, Fanter H, Gürtler H, Labitzke H, Priegnitz H (1963). Das Verhalten der Herzfrequenz gesunder Menschen beim Übergang vom Liegen zum Stehen. *Arch Kreislaufforschung*, 40, 135-167.

44. Dyrberg T, Benn J, Sandahl Christiansen J, Hilsted J, Nerup J (1981). Prevalence of diabetic autonomic neuropathy measured by simple bedside tests. *Diabetologia*, 20, 190-194.
45. Eichhorst H (1892). Beiträge zur Pathologie der Nerven und Muskeln. *Archiv Pathol Anat Physiol Klin Med*, 127, 1-17.
46. Elias AN, Szekeres AV, Stone S, Weathersbee P, Valenta LJ, Haw T (1984). Gaba-ergic and dopaminergic regulation of thyroid stimulating hormone. Effects of baclofen and metoclopramide. *Horm Res* 19, 171-175.
47. Epstein LH, Cincirpini PM, McCoy JF, Marshall WR (1977). Heart rate as a discriminative stimulus. *Psychophysiology*, 14, 143-149.
48. Ewing DJ (1983). Practical bedside investigation of diabetic autonomic failure. In: Bannister R (ed) *Autonomic failure*. Oxford Univ Press, Oxford-New York-Toronto, pp371-405.
49. Ewing DJ, Borsley QF, Travis P, Bellavere F, Neilson JM, Clarke BF (1983). Abnormalities of ambulatory 24-hour heart rate in diabetes mellitus. *Diabetes*, 32, 101-105.

50. Ewing DJ, Borsey QR, Bellavere F, Clarke BF (1981). Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: comparison of measures of R-R interval variation. *Diabetologia*, 21, 18-24.
51. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF (1981). Heart rate changes in diabetes mellitus. *Lancet* I, 183-185.
52. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF (1980). Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med* 92, 308-311.
53. Ewing DJ, Campbell IW, Murray A, Neilson JM, Clarke BF (1978). Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes. *Br Med J* 1, 145-147.
54. Ewing DJ, Irving JB, Kerr F, Wildsmith JA, Clarke BF (1974). Cardiovascular responses to sustained handgrip in normal subjects and in patients with diabetes mellitus: A test of autonomic function. *Clin Sci Molecular Med* 46, 295-306.
55. Ewing DJ, Neilson JM, Travis P (1984). New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *Br Heart J* 52, 396-402.
56. Faerman I, Faccio E, Milei J, Nunez R, Jadzinsky M, Fox D,

- Rapaport M (1977). Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients. Histologic evidence of their relationship. *Diabetes*, 26, 1147-1158.
57. Fehm HL, Voigt K (1981). Psychoneuroendokrinologie. In: Lehrbuch der psychosomatischen Medizin (Hrsg. T.v.Uexküll), Urban u. Schwarzenberg, München, 149-169.
58. Forfar JC, Caldwell GC (1985). Hyperthyroid heart disease. *Clin Endocrinol Metab* 14, 491-508.
59. Friedman HS, Sacerdote A, Bandu I, Jubay F, Herrera AG, Vasavada BC, Bleicher SJ (1984). Abnormalities of the cardiovascular response to cold pressor test in type 1 diabetes. *Arch Intern Med*, 144, 43-47.
60. Gambardella S, Napoli A, Spallone V, Verrastro AM, Lazzari R, Geraldini C, Sideri G, Menzinger G (1983). Influence of glucoregulation with continuous subcutaneous insulin infusion on nerve conduction velocity and beat to beat variation in diabetics. *J Endocrinol Invest*, 6, 363-367.
61. Gheri RG, Mannelli M, DeFeo ML, Malentacchi C, Maggi M, Cuomo S (1983). Plasma catecholamine response to orthostasis in longstanding hypothyroidism. *Boll Soc Ital Biol Sper* 59, 1868-1871.
62. Goldman S, Olajos M, Pieniaszek H, Perrier D, Mayersohn M, Morkin E (1981). Beta adrenergic blockade with propranolol

- in conscious euthyroid and thyrotoxic calves: dosage requirements and effects on heart rate and left ventricular performance. *J Pharmacol Exp Ther* 219, 394-399.
63. Goldstein RE, Beiser GD, Stampfer M, Epstein SE (1975). Impairment of autonomically mediated heart rate control in patients with cardiac dysfunction. *Circ Res*, 36, 571-578.
64. Grassie TG, Karagozoglu B, MacGregor J (1980). Long-term ambulatory physiological surveillance equipment (LAPSE). *Biotelem Patient Monit* 7, 67-82.
65. Grimm JJ, Jequier E, Regli F (1981). Alteration des fonctions vegetatives dans la neuropathie diabetique: reflexes cardiovasculaires et sudation. *Schweiz Med Wschr*, 111, 669-675.
66. Gripois D, Diarra A (1983). Adrenal epinephrine depletion after insulin induced hypoglycaemia in young hypothyroid rats. *Mol Cell Endocrinol* 30, 241-245.
67. Gross G, Lues I (1985). Thyroid-dependent alterations of myocardial adrenoceptors and adrenoceptor-mediated responses in the rat. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 329, 427-439.

68. Hague R, Scarpello J, Sladen G, Cullen D (1978). Autonomic function tests in diabetes mellitus. *Diabete Metabolisme*, 4, 227-231.
69. Haslbeck M, Mehnert H (1984). Diagnose und Differentialdiagnose des Diabetes mellitus. In: *Diabetes mellitus* (Hrsg. Mehnert, H., Schöffling, K.), Thieme, Stuttgart, 36.
70. Hasslacher C, Bässler G (1983). Prognose der kardialen autonomen Neuropathie bei Diabetikern. *Münch Med Wschr*, 125, 375-377.
71. Hasslacher C, Bässler G, Wahl P, Hurm M (1982). Kardiale autonome Neuropathie bei Diabetikern. *Fortschr Med*, 22, 1059-1062.
72. Hekimian G, Khandoudi N, Feuvray D, Beigelman PM (1985). Abnormal cardiachrythm in diabetic rats. *Life Sci* 37, 547-551.
73. Hilsted J, Galbo H, Christensen NJ, Parving HH, Benn J (1982). Haemodynamic changes during graded exercise in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia*, 22, 318-323.
74. Hilsted J, Jensen SB (1979). A simple test for autonomic neuropathy in juvenile diabetics. *Acta Med Scand*, 205, 385-387.

75. Hilsted J, Parving HH, Christensen NJ, Benn J, Galbo H (1981). Hemodynamics in diabetic orthostatic hypotension. J Clin Invest, 68, 1427-1434.
76. Hume L, Ewing DJ, Campbell IW, Reuben SR, Clarke BF (1979). Heart-rate response to sustained hand grip: comparison of the effects of cardiac autonomic blockade and diabetic autonomic neuropathy. Clin Sci, 56, 287-291.
77. Hume L, Ewing DJ, Campbell IW, Reuben SR, Clarke BF (1979). Non-invasive assessment of left ventricular response to Valsalva manoeuvre in normal and diabetic subjects using praecordial accelerocardiography. Brit Heart J, 41, 199-203.
78. Hülper B, Willms B (1980). Investigations of autonomic diabetic neuropathy of the cardiovascular system. In: Aspects of autonomic neuropathy in diabetes. International symposium of the german diabetes association, Düsseldorf 1978. Thieme Verlag, Stuttgart New York, 77-80.
79. Ikram H (1985). The nature and prognosis of thyrotoxic heart disease. Q J Med 54, 19-28.
80. Ingbar SH, Woeber KH (1974). The thyroid gland. In: Text-book of Endocrinology (Ed. Williams, R.H.), Saunders, London Philadelphia.

81. Iskandrian AS, Rose L, Hakki AH, Segal BL, Kane SA (1983). Cardiac performance in thyrotoxicosis: analysis of 10 untreated patients. *Am J Cardiol* 51, 349-352.
82. Iskandrian AS, Hakki AH, Mattleman S (1984). Cardiac function in hyperthyroidism. *Clin Cardiol* 7, 171-174.
83. Jansson R, Jonason T, Nilsson G, Petursson P, Ringqvist I (1984). Longterm ECG recordings in hyperthyroid patients before and after antithyroid treatment. *Acta Med Scand* 215, 151-155.
84. Jermendy GY, Kammerer L, Koltai ZS, Cserhalmi L, Pogatsa G (1983). Systolic time intervals in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus during exercise. *Diabetologia*, 25, 532.
85. Jones GE, Jones KR, Cunningham RA, Caldwell JA (1985). Cardiac awareness in infarct patients and normals. *Psychophysiology*, 22, 480-487.
86. Jones GE, O'Leary RT, Pipkin BL (1984). Comparison of the Brener-Jones and Whitehead procedures for assessing cardiac awareness. *Psychophysiology*, 21, 143-148.
87. Jones KR, Scott DM, Jones GE (1982). Effects of body position on cardiac awareness. *Psychophysiology*, 19, 567-572.

88. Katkin ES, Reed SD (1983). How do I assess thee? Let me count the ways: A disquieting disquisition on the length, breadth, and depth of visceral self-perception. *Psychophysiology*, 20, 160-166.
89. Khurana RK, Watabiki S, Hebel JR, Toro R, Nelson E (1980). Cold face test in the assessment of trigeminal- brainstem-vagal function in humans. *Ann Neurol*, 7, 144-149.
90. Kirchheim HR (1976). Systemic arterial baroreceptor reflexes. *Physiol.Rev.*, 56, 100-176.
91. Knox AJS, Westarp C.v., Row VV, Volpe R (1981). Demonstration of the production of human thyroidstimulating immunoglobulins by Graves' lymphocytes cultured in vitro with phytohaemagglutinin. *Metabolism*, 25, 1217-1223.
92. Köbberling J, Hintze G, Blossey HC, Dirks H, Emrich D, Mayer G, Schicha H (1981). Diagnostische Probleme der Hyperthyreose im höheren Lebensalter. *Dtsch Med Wschr* 106, 973-978.
93. Kramer MR, Shilo S, Hershko C (1985). Atrioventricular and sinoatrial block in thyrotoxic crisis. *Br Heart J* 54, 600-602.
94. Krulich L (1982). Neurotransmitter control of thyrotropin secretion. *Neuroendocrinol.*, 35, 139-147.

95. Lader MH (1982). Biological differentiation of anxiety arousal and stress. In: The Biology of Anxiety (Eds: Mathew RJ, Feldman L, Struyck KH), Brunner/Mazel, New York, 11-22.
96. Lau C, Pylypiw A, Ross LL (1985). Development of serotonergic and adrenergic receptors in the rat spinal cord: effects of neonatal chemical lesions and hyperthyroidism. Brain Res 351, 57-66.
97. Levin AB (1966). A simple test of cardiac function based upon the heart rate changes induced by the Valsalva maneuver. Am J Cardiol, 18, 91-97.
98. Levy MN (1971). Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. Chir Res, 29, 437-445.
99. Librenti MC, Comi G, Galimberti G, Ghilardi MF, Pozza G (1984). Assessment of the reproducibility of cardiovascular autonomic tests in diabetic patients. Diabetologia, 27, 304A.
100. Linden RJ, (1979). Atrial receptors and heart rate. In: Cardiac Receptors (Eds: Hainsworth R, Kidd E, Linden RJ), Cambridge Univ. Press, London New York, 165-191.
101. Lloyd-Mostyn RH, Watkins PJ (1976). Total cardiac denervation in diabetic autonomic neuropathy. Diabetes, 25, 748-751.

102. Lown B, Wolf M (1971). Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 44, 130-142.
103. Lüderitz B (1981). Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen. Pathophysiologie, Klinik, Therapie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo.
104. Maayan ML, Sellitto RV, Volpert EM (1986). Dopamine and L-dopa: Inhibition of thyrotropin-stimulated thyroidal thyroxine release. *Endocrinology* 118, 632-636.
105. Mackay JD (1983). Respiratory sinus arrhythmia in diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 24, 253-256.
106. Mackay JD, Page MM, Cambridge J, Watkins PJ (1980). Diabetic autonomic neuropathy. The diagnostic value of heart rate monitoring. *Diabetol*, 18, 471-478.
107. Manicardi V, Bosi E, Rossi G, Zavaroni I, Bruschi F, Dall'Aglia E, Coscelli C, Bellodi G (1984). Cardiovascular responses to graded exercise and autonomic neuropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 27, 307A.
108. Martins JB, Zipes DP (1980). Effects of sympathetic and vagal nerves on recovery properties of the endocardium and epicardium of the canine left ventricle. *Circ.Res.*, 40, 100-110.

109. Mason JW, Stinson EB, Harrison DC (1976). Autonomic nervous system and arrhythmias. Studies in the transplanted denervated human heart. *Cardiology*, 61, 75-87.
110. Maunand B, Varroud-Vial M (1984). Place des beta-bloquants comme seule therapeutique pour preparer les hyperthyroïdiens a la chirurgie. *Ann Endocrinol* 45, 165-172.
111. McAllen RM, Spyer KM (1978). The baroreceptor input to cardiac vagal motoneurons. *J.Physiol.*, 282, 365-374.
112. McFarland R (1975). Heart rate perception and heart rate control. *Psychophysiology*, 12, 402-405.
113. Mehnert H, Bachmann W, Haslbeck M (1982). Diabetesdiagnostik: Laboratoriumsuntersuchungen und Stadieneinteilung. *Dtsch.Ärztebl.*, 19, 47.
114. Mitchell EA, Wealthall SR, Elliott RB (1983). Diabetic autonomic neuropathy in children: immediate heart-rate response to standing. *Aust Paediatr J*, 19, 175-177.
115. Miwa U, Onoe T, Yoshimitsu K, Mori K, Sato T, Ohka T, Takeda R (1982). Clinical usefulness of assessing cardiovascular responses in diabetic autonomic neuropathy. In: *Diabetic neuropathy* (Eds. Goto Y, Horiuchi A, Kogure K). *Excerpta Medica, Amsterdam Oxford Princeton*, 265-268.

116. Muegge A (1985). Alpha-Adrenozeptoren am Myokard: Vorkommen und funktionelle Bedeutung. *Klin Wochenschr* 63, 1087-1097.
117. Nakagawa S, Higa A, Kondoh H, Koiwaya Y, Tanaka K (1985). Cyclic sinus node dysfunction in a patient with hyperthyroidism. *Arch Intern med* 145, 2126-2127.
118. Nilsson OR, Karlberg BE (1983). Thyroid hormones and the adrenergic nervous system. *Acta Med Scand (Suppl)* 672, 27-32.
119. Nisbet AP, Ellam SV, Maisey MN, Wolfson M (1984). Ventricular function in thyrotoxicosis complicated by atrial fibrillation. *Nucl Med Commun* 5, 159-162.
120. Oberdisse K (1980). Die Hyperthyreose. In: Die Krankheiten der Schilddrüse (Hrsg. Oberdisse K, Klein E, Reinwein D), Thieme, Stuttgart New York, 189-350.
121. Obrist PA (1981). Cardiovascular Psychophysiology. A Perspective. Plenum Press, New York London.
- 122 O'Malley, BP, Cook N, Richardson A, Barnett DB, Rosenthal FD (1984). Circulating catecholamine, thyrotropin, thyroid hormone and prolactin responses of normal subjects to acute cold exposure. *Clin Endocrinol* 21, 285-291.

123. Pagani M, Turiel M, Malfatto G, Sommariva D, Lombardi F, Malliani A (1984). Computer analysis of heart rate variability in the preclinical detection of diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia*, 27, 317A.
124. Page M, Smith RBW, Watkins PJ (1976). Cardiovascular effects of insulin. *Br Med J*, 1, 430-432.
125. Page M, Watkins PJ (1976). Provocation of postural hypotension by insulin in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes*, 25, 90-95.
126. Page M, Watkins PJ (1978). Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet*, 7, 14-16.
127. Paintal AS (1980). Introduction. In: *Central Interaction between Respiratory and Cardiovascular Control Systems* (Eds. Koepchen, H. P., Hilton, S.M., Przebski, A.), Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 85-86.
128. Palkovits M (1980). The anatomy of central cardiovascular neurons. In: *Fuxe K, Goldstein M, Hökfelt B, Hökfelt T (eds) Central adrenaline neurons*. Pergamon Press, New York, pp3-17.
129. Palkovits M, Zaborsky L (1977). Neuroanatomy of central cardiovascular control. *Nucleus tractus solitarii: Afferent*

- and efferent neuronal connections in relation to the baro-receptor reflex arc. In: De Jong, W., Provost, A.P. (Eds.), Hypertension and Brain Mechanisms. Elsevier Sci. Publ.Co., Amsterdam Oxford New York, 9-34.
130. Pavarese JJ, Berkowitz BA (1979). B-adrenergic receptor decrease in diabetic rat hearts. *Life Sci*, 25, 2075-2078.
131. Pennebaker JW (1981). Stimulus characteristics influencing estimation of heart rate. *Psychophysiology*, 18, 540-546.
132. Penpargkul S, Schaible T, Yipintsoi T, Scheuer J (1980). The effect of diabetes on performance and metabolism in rat hearts. *Circ Res*, 47, 911-921.
133. Perez-Cruet J (1962). Conditioning of extrasystoles in humans with respiratory maneuvers as unconditional stimulus. *Psychophysiology*, 17, 160-161.
134. Persson A, Solders G (1983). R-R variations, a test of autonomic dysfunction. *Acta Neurol Scand*, 67, 285-293.
135. Pfeifer MA, Cook D, Brodsky J, Tice D, Reenan A, Swedine S, Halter JB, Porte D Jr (1982). Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man. *Diabetes*, 31, 339-345.

136. Pierce GN, Dhalla NS (1981). Cardiac myofibrillar ATPase activity in diabetic rats. *J Mol Cell Cardiol*, 13, 1063-1069.
137. Pilati G, Ciavarella A, Marchesini G, Allegro G, Baroni G, Vannini P, Pisi E (1981). Abnormal cardiovascular reflexes in juvenile diabetics as preclinical signs of autonomic neuropathy. *G Ital Cardiol*, 11, 2139-2143.
138. Pilo B, John TM, Pemsingh RS, George JC (1984). Post-vagotomy changes in the ultrastructure of the thyroid gland and circulating levels of its hormones in the pigeon. *Cytobios* 41, 175-180.
139. Prange AJ, Loosen PT (1980). Psychoendocrine investigations of the thyroid axis. *Biomed.Press, Amsterdam New York*, 247-251.
140. Rabending G, Kloeckner H, Reichel G (1983). Elektrophysiologische Hirnstammdiagnostik. Die respiratorische Herzarrhythmie - diagnostische Möglichkeiten mit einem Hirnstammreflex. *Psychiat Neurol Med Psychol*, 29, 57-64.
141. Ratge D, Hansel-Bessey S, Wissner H (1985). Altered plasma catecholamines and numbers of alpha- and beta-adrenergic receptors in platelets and leucocytes in hyperthyroid patients normalized under antithyroid treatment. *Acta Endocrinol* 110, 75-82.

142. Reichel G, Rabending G, Zander G, Klöckner H (1981). Untersuchungen zur viszeralen diabetischen Polyneuropathie - quantitative Bestimmung der respiratorischen Herzarrhythmie. Psychiat Neurol Med Psychol, Leipzig, 33, 210-217.
143. Reid JL (1983). Central and peripheral autonomic control mechanisms. In: Autonomic Failure (Ed. Bannister, R.), Oxford Univ.Press, Oxford New York Toronto, 17-35.
144. Rodrigues EA, Ewing DJ (1983). Immediate heart rate response to lying down: Simple test for cardiac parasympathetic damage in diabetics. Br Med J, 287, 800.
145. Runge M, Kühnau J (1983). Die autonome kardiale Neuropathie. Dtsch Med Wschr, 108, 109-113.
146. Saito I, Ito K, Saruta T (1985). The effect of blood pressure in hyperthyroidism. J Am Geriatr Soc 33, 19-22.
147. Saito T, Sato T, Miura Y, Kimura S, Nezu M, Yoshinaga K (1982). Postural hypotension and plasma catecholamines in diabetics. In: Goto Y, Horiuchi A, Kogure K (eds) Diabetic neuropathy. Excerpta Medica, Amsterdam Oxford Princeton, pp247-253.
148. Sakuta M, Kennedy W, Knox C (1982). Respiratory and cardiovascular reflex in diabetics. In: Goto Y, Horiuchi A,

- Kogure K (eds) Diabetic neuropathy. Excerpta Medica, Amsterdam Oxford Princeton, 243-246.
149. Schandry R (1983). Heart beat perception and emotional experience. *Psychophysiology*, 20, 483-488.
150. Schandry R, Harbauer U (1981). Differences between introverts and extraverts in self-perceived blood pressure changes. 21st.ann.Meeting. Soc.psychophysiol.Res., Washington.
151. Scheidegger K, O'Connel M, Robbins DC, Danforth E (1984). Effects of chronic beta-receptor stimulation on sympathetic nervous system activity, energy expenditure, and thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 58, 895-903.
152. Schmidt BH, Schultz JE (1985). Chronic thyroxine treatment of rats downregulates the noradrenergic cyclic AMP generating system in cerebral cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 233, 466-472.
153. Seif FJ (1981). Verschiedene Hyperthyreoseformen. *Krankenhausarzt*, 5, 384.
154. Semm P, Demaine C, Vollrath L (1981). Electrical responses of pineal cells to thyroid hormones and parathormone. *Neuroendocrinol.*, 33, 212-217.

155. Singhal RL, Rastogie R.B. (1981). Thyroid hormone in the regulation of the neurotransmitter function und behavior. In: Hrdina PD, Singhal RL, Crown Helm, London, 207-221.
156. Skelton CL (1983). The heart and hyperthyroidism. New Engl.J.Med., 1206-1208.
157. Smith SA (1982). Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age-related normal range. Br Med J, 285, 1599-1601.
158. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE (1970). Manual for the State-Trait-Anxiety-Inventory. Palo Alto.
159. Steptoe A, Rüddel H, Neuss H (1985). Clinical and Methodological Issues in Cardiovascular Psychophysiology. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo.
160. Storstein L, Jervell J (1979). Response to bicycle exercise testing in long- standing juvenile diabetes. Acta Med Scand, 205, 227-230.
161. Strian F (1983). Endokrine Angstsyndrome. In: Angst - Grundlagen und Klinik (Hrsg. Strian, F.), Springer, Berlin Heidelberg New York, 285-301.

162. Strian F (1985). Psychophysiology and behavioral intervention in diabetes mellitus. 15th Ann Meeting Europ Ass Behav Therapy, Abstract, München.
163. Strian F (1986). Syndrome diabetischer Nervenschädigung. Zbl.Neurol., 244, 1-11.
164. Strian F, Haslbeck M (1986). Autonome Neuropathie bei Diabetes mellitus. Springer Berlin Heidelberg New York Tokyo.
165. Stroesser W (1983). Klinische Erfahrungen mit Carteolol bei Patienten mit Rhythmusstörungen. Arzneimittelforschung 33, 339-345.
166. Sundkvist G (1981). Autonomic nervous function in asymptomatic diabetic patients with signs of peripheral neuropathy. Diabetes Care, 4, 529-534.
167. Sundkvist G, Almer LO, Lilja B (1979). Respiratory influence on heart rate in diabetes mellitus. Br Med J, 1, 924-925.
168. Sundkvist G, Almer LO, Lilja B (1981). A sensitive orthostatic test on tilt table, useful in the detection of diabetic autonomic neuropathy. Acta Med Scand (Suppl), 656, 43-45.

169. Symons C, Myers A, Kingstone D, Boss M (1978). Response to thyrotropin-releasing hormone in atrial dysrhythmias. *Postgrad Med J* 54, 658-662.
170. Takai T, Yamamoto K, Sakamoto Y, Matsuda A, Saito K, Kuzuya T, Yoshida S, Ohta M (1982). Variation in heart rate during deep breathing as early index of diabetic autonomic neuropathy. In: Goto Y, Horiuchi A, Kogure K (eds) *Diabetic neuropathy*. Excerpta Medica, Amsterdam Oxford Princeton, 231-234.
171. Taniguchi H, Kanda F, Mitooka H, Matsumoto S, Ishihara K, Ejiri K, Baba S (1982). Beat-to-beat variation of heart rate in diabetics with peripheral neuropathy. In: Goto Y, Horiuchi A, Kogure K (eds) *Diabetic neuropathy*. Excerpta Medica, Amsterdam Oxford Princeton, 235-242.
172. Thornton JR (1985). Hormonal responses to exercise and training. *Vet Clin North Am* 1, 477-496.
173. Tomlinson DR, Yusof APM (1983). Autonomic neuropathy in the alloxan-diabetic rat. *J Auton Pharmac*, 3, 257-263.
174. Tulea E, Schneider F, Lungu G, Stefaniga P, Petroiu A (1983). Evaluation criteria of the hyperthyroid patients' adaptability to effort. *Physiologie* 20, 81-83.

175. Vana S, Nemec J (1976). Critical evaluation of the diagnostic value of systolic time intervals in the diagnosis of functional thyroid diseases. Comparison of results in a highly selected and a non-selected group of patients in relation to the blood PBI and T4I levels. Endokrinologie 68, 164-174.
176. Watkins PJ, Edmonds ME (1983). Clinical presentation of diabetic autonomic failure. In: Bannister R (ed) Autonomic failure. Oxford Univ. Press, Oxford-New York-Toronto, pp337-370.
177. Watkins PJ, Mackay JD (1980). Cardiac denervation in diabetic neuropathy. Ann Intern Med, 92, 304-307.
178. Watkins PJ, Mackay JD (1980). Assessment of diabetic autonomic neuropathy using heart rate monitoring. Horm Metab Res (Suppl), 9, 69-72.
179. Wei JY, Spurgeon HA, Lakatta EG (1982). Electromechanical responsiveness of hyperthyroid cardiac muscle to beta-adrenergic stimulation. Am J Physiol 243, 114-122.
180. Wheeler T, Watkins PJ (1973). Cardiac denervation in diabetes. Br Med J, 4, 584-586.

181. Whitehead WE, Drescher VM (1980). Relation of heart rate control to heart beat perception. Biofeedback and Self-Regulation 2, 371-392.
182. Wieling W (1983). Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy. Brit Med J, 286, 1285.
183. Wieling W, Borst C, Van Dongen Torman MA, Van der Hofstede JW, Van Brederode JF, Endert E, Dunning AJ (1983). Relationship between impaired parasympathetic and sympathetic cardiovascular control in diabetes mellitus. Diabetol, 24, 422-427.
184. Wieling W, Borst C, van Brederode JF, van Dongen Torman MA, van Montfrans GA, Dunning AJ (1983). Testing for autonomic neuropathy: heart rate changes after orthostatic manoeuvres and static muscle contractions. Clin Sci, 64, 581-586.
185. Wieling W, van Brederode JFM, de Rijk LG, Borst C, Dunning AJ (1982). Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age: A data base for cardiac vagal neuropathy. Diabetologia, 22, 163-166.
186. Williams RS, Schaible TF, Scheuer J, Kennedy R (1983). Effects of experimental diabetes on adrenergic and cholinergic receptors of rat myocardium. Diabetes, 32, 881-885.

187. Wilson HF, Mayer JH, Clarke SA, Tomlinson DR (1982). An examination of autonomic nervous function in genetically diabetic mice. J Auton Pharmacol, 2, 147-153.
188. Zerssen D.v. (1976). Die Befindlichkeits-Skala. Die Beschwerdeliste. Beltz, Weinheim

DANKSAGUNGEN

Herrn Dr.med. Friedrich Strian und Herrn Prof.Dr.med. Manfred Haslbeck danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die stets freundliche und hilfreiche Unterstützung.

Den Herren H. Barthelmes, G. Dirlich und S. Rohde danke ich für die Ratschläge und Kontrolle der Datenverarbeitung.

Meinen Kollegen Frau H. Stalman und Herrn W. Lehmann danke ich für die gute und zuverlässige Zusammenarbeit innerhalb der Forschergruppe Viscerozeption.

LEBENS LAUF

Ulrike Harbauer-Raum

8.1.1955 geboren in Weiden (Oberpfalz)

Eltern: Dipl.Ing. Friedrich Harbauer,

Dipl.Ing.Arch. Adelgunde Harbauer, geb. Seidl.

1961-1965 Volksschule in München

1965-1974 St. Anna-Gymnasium in München

1974 Abitur

1974-1981 Doppelstudium der Humanmedizin und der Psychologie
an der Ludwig-Maximilians-Universität in München

1980 Diplom der Psychologie

1981 Medizinisches Staatsexamen

1981 Approbation als Arzt

1982 Hilfswissenschaftliche Tätigkeit am klinischen
Institut, Fachbereich Psychologie, Universität München

Seit 1983 Forschungsstipendium am Max-Planck-Institut für
Psychiatrie

